

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

RECHERCHES SUR L'INFLUENCE DE L'ORGANISME
SUR LES TOXINES

PAR ÉLIE METCHNIKOFF

(Communication faite au Congrès international de Moscou en août 1897.)

Après des recherches longues et nombreuses, la science a acquis des connaissances précises sur le sort des microbes dans l'organisme des animaux sensibles ou réfractaires à leur action pathogène. Il est maintenant bien établi, et accepté par un grand nombre de savants de tous les pays, que le principal obstacle que rencontrent les microbes pathogènes dans l'organisme indemne est une série de cellules amiboides qui englobent les parasites, les tuent et les digèrent dans leur intérieur. Tous les autres moyens de défense contre les microbes eux-mêmes ne jouent qu'un rôle tout à fait secondaire. Bien qu'il suffise, pour constater ces faits, de procédés assez simples, tels que l'examen oculaire et la méthode des cultures, il a été bien difficile cependant de lever toutes les objections et tous les scrupules.

Il est beaucoup plus difficile d'aborder et de résoudre une autre question, à savoir quel sort subissent les toxines végétales et animales sous l'influence de l'organisme. Dans cet ordre d'idées, il a été démontré, à la suite d'une grande découverte de Behring et Kitasato, que certaines toxines microbien, incorporées dans l'organisme des mammifères, y amènent la production d'antitoxines, qui se retrouvent principalement dans le

sérum sanguin. Mais par quel mécanisme l'organisme animal prépare-t-il les antitoxines et quelles sont les lois qui régissent leur production? Cette question n'a pas encore été suffisamment étudiée.

Pour l'élucider, je me suis mis, depuis plus de deux ans, à appliquer la méthode comparative à la recherche de l'influence de l'organisme sur les toxines.

I

Comment agissent les bactéries et les champignons inférieurs sur les toxines? Le bouillon de culture, renfermant des toxines bactériennes telles que les toxines diptérique, tétanique, cholérique et tuberculeuse, aussi bien que de l'abrine ou du venin de serpents, peut être un bon milieu nutritif pour une quantité de bactéries. Lorsque, après un développement prolongé pendant des jours, des semaines et des mois, on débarrasse par filtration les liquides des microbes qu'ils contenaient, on s'assure que l'influence de ceux-ci sur les toxines est de nature bien diverse. Il y a des microbes qui renforcent les toxines plutôt qu'ils ne les affaiblissent. Ainsi le bouillon tétanique, dans lequel ont végété des bacilles coliformes, isolés de l'air, conserve son titre toxique pendant un temps très long. D'un autre côté, les produits de certains organismes unicellulaires augmentent la production toxique de certaines bactéries. Ainsi, par exemple, le vibrion cholérique, développé dans un bouillon de culture qui avait servi d'abord pour la végétation de certaines torulas, fournit une toxine plus active que dans le bouillon de contrôle ordinaire. On comprend facilement que l'influence des microbes sur la production des toxines, ou bien sur les toxines produites antérieurement, présente un grand intérêt dans l'étude des maladies qui évoluent dans des milieux riches en microbes, comme le canal intestinal, le vagin, etc.

Bien plus nombreux sont les microbes qui affaiblissent les toxines. Ainsi le bouillon tétanique, dans lequel ont végété pendant un certain nombre de jours des bactéries très diverses, très aérobies, comme le groupe du *bacillus mesentericus* ou du *b. subtilis*, ou anaérobies, comme le bacille du charbon symptomatique, affaiblissent la toxine tétanique d'une façon très notable. Cette

toxine finit par perdre complètement son pouvoir de produire le téтанос chez les espèces les plus sensibles.

La toxine diphtérique, bien plus stable que celle du téтанос, peut être également détruite par certains microbes, comme cela a déjà été remarqué par M. Behring.

Parmi les bactéries détruisant les toxines, la première place est occupée par un bacille du groupe du *b. subtilis*, isolé de l'estomac humain, qui produit une quantité de spores ovales et se distingue par la sécrétion d'un pigment noir. D'après les expériences de M^{me} Metchnikoff, cette même bactérie est également capable de détruire, dans une période de 2 à 4 semaines, des quantités notables d'abrine, toxine végétale beaucoup plus stable que les toxines bactériennes citées.

Les toxines affaiblies ou détruites par les bactéries peuvent quelquefois servir comme vaccins contre la toxine active, mais jamais nous n'avons pu obtenir d'antitoxine en faisant agir les microbes sur les toxines. M. Calmette a étudié l'action, sur le venin des serpents, du bacille à pigment noir que nous lui avons fourni. Ce microbe détruit rapidement le venin, mais ne le transforme jamais en vaccin, ni ne produit d'action vraiment antitoxique (c'est-à-dire manifeste lorsque l'on injecte le mélange de la toxine active avec la toxine modifiée par le microbe).

On peut donc considérer comme établie la destruction des toxines par certains microbes et l'absence de production antitoxique sous l'influence de ceux-ci. L'idée de préparer des antitoxines à l'aide des microbes doit donc être abandonnée.

Certains champignons, comme les Isaries et les Sporotrichons, parasites des insectes, qui se cultivent très bien dans les milieux alcalins, et les torulas, isolés du corps humain, fournissent le même résultat que les bactéries. Ici encore, les toxines sont détruites plus ou moins facilement, sans aucune production d'antitoxine.

II

L'organisme animal apparaît donc seul capable de produire des antitoxines. Mais cette propriété est-elle commune à tous les animaux, ou bien est-elle le privilège des animaux supérieurs? La solution de cette question a été surtout tentée à l'aide de la toxine tétanique injectée à des arthropodes,

capables de vivre longtemps à des températures élevées au-dessus de 32°. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des scorpions (*Scorpio occitanus*)¹ et des larves de l'*Oryctes nasicornis*. Ces animaux sont insensibles à des quantités de toxine tétanique et peuvent la garder dans leur organisme pendant des mois. Mais, tandis que chez le scorpion cette toxine est au bout de peu de temps (24 heures ou quelques jours) éliminée du sang et renfermée dans le foie, si volumineux, chez la larve de l'*Oryctes* elle ne passe pour ainsi dire pas du tout dans les organes, et reste localisée dans le sang pendant plusieurs mois. Malgré cette différence dans la façon de se comporter dans l'organisme, la toxine tétanique (qui est éliminée très lentement du corps des arthropodes cités) n'a jamais provoqué dans mes expériences, prolongées pendant 6 mois, la production de l'antitoxine. Si ce résultat négatif est insuffisant pour prouver que les invertébrés sont en général incapables de produire les antitoxines, il démontre néanmoins d'une façon précise que ces animaux n'acquièrent point la propriété antitoxique dans des conditions où les vertébrés supérieurs la produisent d'une façon très marquée.

Il ne faut donc pas compter sur la possibilité de simplifier le problème des antitoxines à l'aide des invertébrés, auxquels on injecte la toxine dans la cavité générale.

La toxine tétanique, absorbée par des sangsues conservées à 32°, reste pendant des semaines dans leur tube digestif, sans perdre complètement son pouvoir tétanigène.

III

Il résulte de ce qui précède que *les invertébrés, chez lesquels la réaction phagocytaire contre les microbes est des plus manifestes, sont incapables de produire des antitoxines d'une façon tant soit peu marquée*. Cette fonction antitoxique doit donc être considérée comme l'apanage des vertébrés. Comme parmi ceux-ci il y a des vertébrés doués d'une température propre et dits à sang chaud, et d'autres qui prennent la température ambiante, ou vertébrés

¹. Je dois ces animaux à l'obligeance de M. le professeur de Lacaze-Duthiers, de M. Loir, et surtout de M. Baris, à Chenoua (Algérie). Je leur adresse à tous mes remerciements.

à sang froid, il fallait tout d'abord savoir si les vertébrés inférieurs sont aussi capables de produire des antitoxines. Cela était d'autant plus indiqué que certains faits paraissaient prouver une liaison intime entre la réaction fébrile et la production des antitoxines.

Des poissons, tels que la carpe, et des amphibiens, comme les grenouilles, résistent à de fortes quantités de toxine tétanique à condition d'être maintenus à basse température. Le même fait a pu être constaté pour l'axolotl. La toxine tétanique se conserve dans ces conditions pendant des mois dans le sang de ces animaux, sans perdre la propriété de produire le tétanos chez des mammifères sensibles, comme le cobaye et la souris.

Transportés à la température de 30° et au-dessus, les grenouilles (comme cela a été démontré par Courmont et Doyon) et les axolots prennent le tétanos mortel. Tel n'est pas le cas des tortues. Les tortues en général, et la *Cistudo lutaria* des marais en particulier, supportent des quantités très grandes de toxine tétanique injectée dans le tissu sous-cutané, et ceci à des températures basses ou élevées, à 30° et davantage (à 37°). La toxine passe au bout de peu de temps dans le sang et y reste localisée pendant des mois. L'élimination de cette toxine se fait avec une grande lenteur, de sorte que le sang, retiré après des mois, conserve son pouvoir tétanigène, quoique moindre qu'au début. J'ai observé chez des tortues, conservées à l'étuve à 36°, des transsudations abondantes dans le péritoine, dont le liquide, très pauvre en éléments figurés, s'est montré très tétanigène. Il faut admettre par conséquent que la toxine se conserve dans le plasma sanguin et passe avec lui dans le transsudat.

Voilà donc un exemple d'un vertébré à sang froid qui est insensible à la toxine tétanique et qui, malgré cela, la conserve à l'état actif dans son organisme pendant des mois, sans la moindre production antitoxique.

Les caïmans¹ tout jeunes (*Alligator mississippiensis*, de 500 grammes) se montrent déjà capables de produire l'antitoxine. Résistant à des doses notables de toxine tétanique (par exemple à une dose d'emblée suffisante pour tuer 6,000 souris), ces animaux ne manifestent aucune réaction thermique et conservent

1. Ces caïmans m'ont été très gracieusement donnés par M. le professeur L. Vaillant, du Muséum d'histoire naturelle.

pendant assez longtemps la toxine dans leur sang. Au bout d'un mois et davantage, celui-ci n'est ni tétanigène ni antitoxique; mais après deux mois (58 jours), il s'est montré d'un pouvoir antitoxique incontestable.

Voici donc le premier exemple d'une production d'antitoxines que nous rencontrons dans la série animale. Le jeune caïman, animal à sang froid, incapable de manifester une réaction fébrile quelconque et réfractaire à la toxine téstanique, est déjà apte à produire l'antitétanine. Cette propriété est beaucoup plus développée chez des caïmans plus âgés, longs de 1 mètre et davantage et pesant 5 kilos et plus. Ici le sang devient antitoxique au bout de quelques jours, et même déjà 24 heures après l'injection d'une forte dose de la toxine téstanique (pour un caïman de 4,900 grammes : la quantité suffisante pour donner le téanos mortel à 600,000 souris), le sang commence à manifester un pouvoir antitétanique incontestable. Huit jours après l'injection, le sang du caïman s'est montré antitoxique déjà à la dose de 0,0005 c. c.

Seulement cette propriété antitoxique ne se développe qu'à la condition que les caïmans séjournent à une température au-dessus de 30° (32°-37°). Maintenus à la température de 20°, les caïmans résistent tout aussi bien à la toxine téstanique ; leur sang se débarrasse de cette toxine au bout de quelque temps, mais n'acquiert pas de pouvoir antitoxique même après un mois. Voilà pourquoi, dans mes expériences sur les invertébrés, j'ai dû employer principalement des espèces capables de vivre longtemps au-dessus de 30°.

Les crocodiles, qui se sont montrés les meilleurs producteurs de l'antitoxine téstanique, sont également capables de fournir l'antitoxine cholérique, comme j'ai pu le démontrer dans quelques expériences exécutées en commun avec M. Salimbeni. Déjà 6 jours après l'injection d'une forte dose de toxine cholérique soluble, le sang d'un caïman long d'un peu plus d'un mètre a manifesté une propriété antitoxique très nette.

IV

Ce sont donc les sauropsidés à sang froid qui les premiers accusent une fonction antitoxique incontestable. L'établissement de

cette propriété n'est accompagné d'aucune réaction thermique de l'organisme, ce qui résulte de toute une série d'expériences dirigées vers ce point.

Parmi les sauropsidés à sang chaud, j'ai étudié la poule, chez laquelle M. Vaillard a démontré, en 1891, l'existence de la propriété antitétanique du sang, qui se développe après l'injection de fortes doses de toxine.

Chaque fois, après l'introduction de la toxine tétanique dans le corps des poules, celles-ci manifestent une hypothermie assez faible et passagère. Jamais je n'ai observé dans ces conditions d'ascension thermique, dont les poules sont cependant capables. Souvent la température reste normale, sans accuser la moindre hypothermie. Mais, à côté de cette absence de toute réaction fébrile, j'ai observé constamment une hyperleucocytose plus ou moins durable après chaque injection de toxine.

Comme l'a déjà constaté M. Vaillard, le sang des poules qui ont reçu la toxine tétanique reste tétanigène pendant un certain nombre de jours. Lorsqu'on mesure ce pouvoir à l'aide de la méthode quantitative, on constate que toute ou presque toute la toxine tétanique injectée dans le péritoine passe dans le sang, et y reste intacte pendant un nombre variable de jours. En sacrifiant les poules dans cette période, on peut démontrer que leurs viscères ne sont tétanigènes qu'autant qu'ils renferment du sang. Les organes pâles, comme les muscles, le cerveau et la moelle ne donnent pas le tétanos, tandis que les organes rouges, comme la rate, le foie, les reins, la glande thyroïde et la moelle des os, le produisent tant qu'ils n'ont pas été débarrassés de leur sang. De tous les organes, il n'y a que les glandes génitales, ovaires et testicules, qui fixent une certaine quantité de la toxine injectée.

Des testicules tout jeunes, ou des œufs ovariens des plus petits et ne renfermant encore aucune trace de vitellus jaune, injectés à des souris, leur donnent le tétanos mortel.

Ces données se rapportent à des poules, réfractaires au tétanos, car chez un coq qui, exposé au froid, a été pris d'un tétanos violent et mortel, la toxine tétanique a pu être retrouvée dans la moelle épinière.

Chez les poules, insensibles à la toxine tétanique, celle-ci se fixe dans le sang et les glandes sexuelles. Lorsque, pour établir

l'endroit précis où cette toxine se localise dans le sang, on mesure le pouvoir tétanigène du sang entier, comparativement avec celui des exsudats beaucoup plus riches en leucocytes, on arrive à ce résultat que les exsudats renferment plus de toxine tétanique que le sang. Ce fait amène la conclusion que cette toxine, au moins en partie, est absorbée par les leucocytes. *Il existe donc dans l'organisme des poules des cellules, comme les éléments sexuels et les leucocytes, qui sont capables de fixer la toxine tétanique.*

Le pouvoir tétanigène du sang des poules auxquelles on a fait des injections de toxine diminue de jour en jour, de sorte qu'au bout d'une semaine environ, il perd complètement la propriété de donner le téanos aux mammifères les plus sensibles. Il s'ensuit une période neutre pendant laquelle le sang n'est ni toxique ni antitoxique. Quelques semaines plus tard, le sang commence à manifester un pouvoir antitétanique faible, mais déjà incontestable.

Si, pendant cette période antitoxique, on sacrifie des poules, on trouve que le pouvoir antitétanique est localisé dans le sang, comme l'était au début la propriété tétanigène. Les organes pâles ne possèdent aucun pouvoir antitoxique, tandis que celui-ci est manifeste dans les viscères rouges tant qu'ils ne sont pas débarrassés du sang qui les baigne. On constate encore une fois cette exception des glandes génitales, notamment des ovaires, qui présentent une action antitétanique indiscutable. Les ovules les plus jeunes, de 2 ou 3 millimètres à peine, injectés à des souris avec des doses mortelles de toxine tétanique, exercent un pouvoir antitoxique des plus nets.

Il y a lieu de se demander si ces ovules ont produit l'antitoxine, ou bien s'ils l'ont empruntée au liquide sanguin. Dans le but de résoudre ce problème, j'injectais à des poules neuves du sérum antitétanique de cheval et, en les sacrifiant, je tâchais de déterminer la localisation de l'antitoxine. Ces expériences m'ont appris que, de tous les organes, seuls les ovaires absorbent l'antitétanine injectée, tandis que la plus grande partie de celle-ci reste dans le sang. En présence de cette puissance d'absorption par les ovules, il faut admettre que leur antitoxine, qu'on observe chez des poules qui elles-mêmes ont acquis le pouvoir

antitétanique, est également d'origine sanguine. Du reste, la mensuration comparative de pouvoir antitoxique du sang et des ovules a démontré que le sang renferme beaucoup plus d'antitétanique que les cellules ovulaires.

A la suite des faits dont je viens de donner ce résumé sommaire, on est amené à cette supposition *que l'antitoxine est produite dans le sang même, les organes (sauf les glandes génitales) restant étrangers à la localisation de la toxine et de l'antitoxine téta-niques.*

Des expériences comparatives sur le sang, le liquide péricardique et la lymphe péritonéale des cobayes, bien immunisés contre le tétanos et dont le sang était fortement antitoxique, il résulte que la plus grande partie de l'antitoxine se trouve dans le plasma des humeurs.

La question du lieu de production de l'antitoxine, qui est celle de savoir si celle-ci est préparée par les éléments cellulaires du sang qui absorbent la toxine, constitue le sujet d'un travail particulier, non encore terminé.

En résumant les données rapportées dans cette note, nous pouvons formuler les conclusions suivantes :

1. Les plantes inférieures, comme les bactéries et les champignons, peuvent détruire les toxines et les transformer en vaccins, sans jamais produire d'antitoxine ;
 2. Les invertébrés ne sont pas capables de produire l'antitoxine tétanique en quantité appréciable ;
 3. La production des antitoxines débute dans la série animale chez les crocodiles, où cette propriété est plus développée que chez les êtres les plus élevés, comme les mammifères ;
 4. Le pouvoir antitoxique ne peut pas être considéré comme lié à une réaction fébrile quelconque ;
 5. La propriété antitoxique chez la poule réside dans le sang ;
 6. Il n'est pas possible d'accepter cette idée que l'immunité naturelle dépend du pouvoir antitoxique ;
 7. La propriété antitoxique dans le règne animal a une évolution beaucoup moins ancienne que la réaction phagocytaire.
-

RECHERCHES SUR LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES ET ANTITOXIQUES DU SANG ET DE LA BILE DES ANGUILLES ET DES VIPÈRES

PAR LE DR. C. WEHRMANN, DE MOSCOU.

(Travail du laboratoire de M. le Docteur CALMETTE, à l'Institut Pasteur de Lille.)

I

Les questions concernant les poisons du règne animal ne présentent pas toutes un intérêt pratique immédiat. Le venin des serpents, des scorpions, des tarentules, constitue un danger plus ou moins grave pour les animaux, lorsqu'il est introduit dans le sang ou dans les tissus.

L'étude de ces venins s'imposait en premier lieu, et la thérapeutique des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés en a été l'heureuse conclusion.

Il existe d'autres poisons, très voisins de ceux-ci par leur nature et par leurs effets, qui sont contenus soit dans le sang, soit dans la bile, soit dans des glandes cutanées, comme chez le crapaud. Le sang du hérisson, des serpents, des murénides, est toxique. Introduit dans les tissus, ou mieux eucore, dans la circulation, il peut déterminer la mort. Absorbé par le tube digestif, il perd sa toxicité.

L'étude de ces poisons, dont quelques-uns appartiennent au groupe de ceux qui peuvent conférer à des organismes étrangers l'état réfractaire par accoutumance, peut contribuer à une connaissance plus complète des phénomènes de l'immunité. Elle touche également à la question intéressante de la toxicité des sérum.

A. Mosso signala le premier l'existence du poison contenu

dans le sang des murénides, dont il étudia trois espèces : la murène, le congre et l'anguille. (*Archives italiennes de biologie*, 1888.)

Il arriva aux conclusions suivantes : Le sérum sanguin des murénides est très toxique lorsqu'on l'introduit par injection sous-cutanée ou intravasculaire. Absorbé par les voies digestives, il ne l'est pas, mais sa toxicité apparaît de nouveau s'il est introduit dans l'intestin grêle par ponction à travers les parois abdominales.

Chaussé à 100°, il perd sa saveur acre et brûlante et sa toxicité. Desséché et redissous, il conserve sa saveur et son action毒ique.

Le sérum d'anguille ne contient ni sels, ni matières colorantes biliaires. La partie toxique du sérum ne se dissout pas dans l'alcool à 90°. Le sérum d'anguille se putréfie tout comme celui des autres poissons.

La substance toxique de ce sérum, que Mosso appela l'*Ichtyotoxique*, est vraisemblablement une substance albuminoïde.

U. Mosso, qui reprit le sujet dans le même journal en 1889, s'occupa exclusivement des propriétés chimiques de ce poison. Il conclut : 1° que l'ichtyotoxique est un corps albuminoïde, pouvant être séparé du sérum par les mêmes procédés qui servent à séparer les séries du sang; 2° que ce n'est pas un ferment qu'on puisse isoler, ni une matière comparable à la ptyaline.

D'après les recherches de cet auteur, l'ichtyotoxique est détruit *in vitro* par les acides minéraux et organiques, ainsi que par les alcalis et la pepsine. Il est digéré dans l'estomac, et détruit par la chaleur (70°) et par l'alcool à 95°.

Il n'est pas dialysable ; ce n'est donc ni un acide libre, ni un sel dialysable, ni même une peptone, et en cela il diffère du venin des serpents, duquel Weyr Mitchell et Edward Reichert ont extrait une peptone et une globuline toxique.

L'ichtyotoxique ne peut être précipité ni par un courant d'acide carbonique, ni par le sulfate de magnésie, ni par le sulfate d'ammoniaque.

M. Calmette, dans son troisième mémoire sur les venins (ces Annales, 1895, page 233 et suiv.), indique que le sang des ophiidiens venimeux et non venimeux, ainsi que le sang des anguilles qu'il étudia par comparaison, perdent leur toxicité par le chauff-

fage aux environs de 68°, alors que le venin, à cette température, n'est pas modifié. Il montra également que les symptômes de l'intoxication par le sang de ces animaux ne sont pas les mêmes que ceux produits par les venins, et que, cependant, le sérum antivenimeux confère l'immunité contre le sang d'ophidiens, ainsi que contre le sang d'anguille.

Il fit voir enfin qu'on pouvait supprimer la toxicité du sang de *Cobra Capel* en injectant à ce reptile, pendant la vie, du sérum antivenimeux et en le sacrifiant deux semaines après.

L'année suivante, *Phisalix* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1896, n° 26,) reprit l'étude du sérum d'anguille au point de vue de l'immunité.

Il constata, lui aussi, que ce sérum, chauffé à 58° pendant 15 minutes, perdait sa toxicité, et qu'ainsi chauffé il pouvait conférer en 24 heures l'immunité, non seulement contre le sérum d'anguille non chauffé, mais encore contre le venin de vipère. Selon cet expérimentateur, le sérum chauffé se comporterait comme un vaccin, mais ne conférerait, comme les sérum thérapeutiques, qu'une immunité peu durable.

Le précipité alcoolique, repris par l'eau, présenterait les mêmes qualités « antitoxiques ».

D'après Phisalix, si l'on veut mettre en évidence le pouvoir immunisant du sérum d'anguille, il faut préalablement détruire ses propriétés toxiques. Mais, comme il n'a observé que le pouvoir immunisant, c'est-à-dire préventif du sérum chauffé, on ne voit pas bien qu'il y ait lieu de parler d'*antitoxicité*. On peut légitimement croire qu'il subsiste, dans le sérum chauffé, de petites quantités de poison, qui, ayant résisté au chauffage, sont capables de conférer un certain degré d'immunité active. Il est, d'ailleurs, à remarquer que l'auteur lui-même mentionne l'apparition de certains symptômes morbides chez les animaux qui ont reçu le sérum chauffé.

Dans d'autres articles (*Revue scientifique* 1897, 24 juillet, 14 août et 11 septembre), Phisalix, en parlant de l'anlitoxine que doivent, selon lui, contenir les sérum toxiques, affirme que le sérum des serpents, précipité par l'alcool, séché et repris par l'eau, aurait de meilleures qualités antitoxiques que le sérum chauffé, la chaleur détruisant non seulement la matière toxique,

mais aussi l'antitoxine, tandis que le précipité alcoolique contiendrait l'antitoxine isolée.

La solution de ce précipité aurait même une valeur curative très appréciable à l'égard du venin.

Héricourt et Richet (*Comptes rendus de la Société de biologie* 1897, n° 3, 29 janvier) s'occupèrent à leur tour du sérum d'anguille. Ils étudièrent son action locale, ainsi que l'application de la sérothérapie à ce poison.

Ils ont fixé la dose mortelle de sérum d'anguille à 0 c. c. 1 par injection intra-veineuse pour un lapin de 2 kilos.

Ensuite, ayant immunisé un chien contre une certaine dose de sérum d'anguille, ils éprouvèrent la valeur préventive de son sérum sur des cobayes. Quant à sa valeur par mélange *in vitro*, ainsi que curative, ces auteurs n'en parlent pas. Néanmoins, ils concluent à la présence d'une antitoxine immunisante dans ce sérum.

Qu'est-ce que l'antitoxine immunisante, et en quoi son action diffère-t-elle de celle que produisent, par exemple, de faibles doses du poison lui-même, injectées préalablement et conférant à l'organisme un certain degré d'immunité active ? C'est ce qu'ils ne disent pas.

Tout récemment, enfin, Fraser (*British Medical Journal*, July 17, 1897) a publié un article qui ne concerne pas directement le sérum d'anguille, mais dans lequel il signale que la bile des serpents et d'autres animaux est antitoxique à l'égard du venin. Non seulement elle neutraliserait ce dernier par mélange *in vitro*, mais elle contiendrait une substance réellement antitoxique, ayant une certaine valeur curative.

L'action de cette substance serait entravée par l'action des sels et des matières colorantes biliaires, qui sont toxiques.

Fraser réussit à séparer de la bile, en la précipitant avec de l'alcool, une petite quantité de matière albumineuse qui possédait une force préventive. Sa valeur curative était bien moindre ; pour qu'elle se manifestât, dit-il, il faudrait avoir recours à des doses de 1,600 à 2,000 fois plus fortes que la dose préventive, de sorte que la dose de bile correspondante aurait contenu une quantité mortelle de matières toxiques (solubles dans l'alcool).

Pour corroborer ses observations, Fraser mentionne les pratiques médicales des noirs de certains pays, qui administrent

la bile des serpents dans des cas de morsures très graves¹.

C'est en nous basant sur ces travaux que nous avons en trepris une série d'expériences dans le but d'étudier le caractère et les propriétés du sérum d'anguille, l'action des différents sérumst thérapeutiques ou normaux à l'égard de ce poison, et aussi l'influence que les biles de bœuf, d'anguille et de vipère peuvent exercer sur les sérumst de vipère ou d'anguille et sur le venin des serpents.

Nous ne touchons donc qu'au côté physiologique de la question, renonçant pour le moment à une analyse chimique de ces substances.

II

A.) *Préparation du sérum d'anguille et épreuve de sa toxicité.* — Nous recueillons notre sérum en coupant la tête du poisson et en laissant le sang s'écouler dans un verre stérilisé. Ce sang, dont chaque anguille ne donne que fort peu, est dilué d'un volume égal de sérum artificiel, aussitôt centrifugé et, dès que le caillot s'est formé, le sérum est réparti dans des pipettes stériles. Dans ces conditions on peut très bien conserver le sérum, en le maintenant dans la glace, pendant deux semaines, ce qui suffit pour faire un certain nombre d'expériences.

Au début nous y ajoutons un peu d'essence d'eucalyptus ; mais ce mode de conservation présente un inconvénient. Au bout de deux ou trois jours il se forme un précipité très volumineux, et la toxicité du liquide, si on le filtre, baisse considérablement ; si on ne le filtre pas, on ne peut plus s'en servir pour des injections intra-veineuses, à cause des grumeaux du précipité.

Nous avons également dû renoncer à dessécher dans le vide le sérum recueilli, puis à le redissoudre dans l'eau après avoir déterminé le poids du résidu sec. Ce procédé de préparation nous obligeait à filtrer la solution. Or, le filtre retient toujours une certaine quantité de substances actives, de sorte que la solution ne correspond plus rigoureusement au poids du résidu.

1. M. C. Maglieri a publié dans les *Annales d'Igiene sperimentale*, vol. vii, 1897, un article sur les propriétés toxiques du sérum d'anguille. Nous n'en avons eu connaissance que pendant l'impression du présent travail.

Nous nous sommes donc décidé à désigner les doses par fractions de c. c. Ce dosage volumétrique a bien, il est vrai, son côté faible. Le sérum d'anguille recueilli à diverses époques de l'année, ou bien d'anguilles de différentes provenances, n'a pas la même valeur toxique. Chaque fois que l'on fait une nouvelle provision de sérum il faut déterminer sa toxicité; celle-ci varie de 0 c. c. 1 à 0 c. c. 2 par injection intra-péritonéale pour le cobaye (de 350 à 500 gr.).

Nous avions toujours recours aux injections dans le péritoine. Les injections sous-cutanées, qui provoquent une puissante réaction locale, aboutissant presque toujours à une escharre, ne peuvent pas donner un dosage exact du poison. Souvent on voit des animaux survivre à une dose deux fois plus forte que celle qui est mortelle pour d'autres.

Il est probable qu'une partie du sérum peut rester inabsorbée dans les tissus nécrosés, grâce à la violence et à la rapidité de la réaction locale.

C'est là, d'ailleurs, un phénomène que l'on peut observer avec d'autres poisons, notamment avec l'abrine, si la solution d'abrine est trop concentrée (par exemple à 1 pour 1,000 ou pour 500). Aussi prenions-nous la précaution de toujours diluer le sérum d'anguille avec un volume égal d'eau, même pour les injections intra-péritonéales. Cette précaution est, croyons-nous, également d'urgence pour les injections intra-veineuses, afin d'éviter une phlébite.

B.) *Immunisation contre le sérum d'anguille.* — Il n'est pas difficile d'immuniser des animaux contre le sérum d'anguille. Il s'agit seulement d'avoir un sérum bien préparé, sans grumeaux. On en injecte des doses croissantes dans les veines, en espaçant suffisamment les injections suivant le poids et l'état de santé des sujets.

Pendant les mois de juin et juillet, nous avons immunisé ainsi un lapin de 2 kilos contre une dose de 10 à 12 fois mortelle. En août l'expérience fut interrompue. En septembre l'animal reçut encore deux doses de 1 c. c. 2 de sérum (la dose mortelle pour un lapin neuf du même poids étant de 0 c. c. 1 par injection dans la veine). Dix jours plus tard, le sérum de ce lapin fut éprouvé et, comme on le verra plus loin, il présenta des propriétés antitoxiques assez marquées.

C.) *Toxicité du venin de serpents pour les anguilles.* — Les anguilles ne sont pas du tout résistantes au venin (le venin en question étant un mélange des venins de cobra, de bothrops et de crotale, que M. Calmette emploie pour l'immunisation des chevaux qui produisent le sérum antivenimeux.) Une dose de venin mortelle pour un cobaye de 400 à 500 grammes (0 c. c. 25 — 0 c. c. 3 d'une solution à 1 : 1,000) l'est également pour une grosse anguille (de 275 gr.).

En injectant aux anguilles du sérum antivenimeux sous la peau, on peut atténuer considérablement la toxicité de leur sang. Par exemple, une anguille de 170 grammes, ayant reçu 5 c. c. de sérum antivenimeux, nous fournit après 24 heures un sérum dont il fallait prendre 0 c. c. 4 pour tuer un cobaye, tandis que 0 c. c. 2 de sérum d'anguille normale suffit dans les conditions ordinaires.

D). *Propriétés du sérum d'anguille chauffé à 58°.* — En répétant les expériences déjà mentionnées de M. Phisalix sur la valeur du sérum d'anguille chauffé, nous avons constaté qu'il était possible d'obtenir exactement les mêmes résultats avec de très petites doses de sérum non chauffé et dilué dans une grande quantité d'eau.

Nous avons cru devoir rechercher dans tous les cas, non seulement l'action préventive, mais encore l'action neutralisante (par mélange *in vitro*) et enfin, si ces deux fonctions se manifestaient, l'action curative; car la présence d'une action curative et celle de l'action *in vitro* réunies sont indispensables pour nous donner le droit de parler d'*antitoxicité*. Il est évident, en effet, que tout poison capable de provoquer l'accoutumance peut, pris en faibles doses, avoir une action préventive à l'égard de la dose mortelle.

De même, tout agent chimique, que ce soit un acide ou un alcali, capable de détruire ou de modifier le poison, aura une action neutralisante par mélange, sans être ni préventif, ni curatif.

E). *Préparation et toxicité du sérum de vipère.* — Les vipères donnent une quantité relativement considérable de sang, que nous recueillons en ouvrant le cœur de l'animal au-dessus d'un verre stérilisé. Ce sang forme un très petit caillot, et il n'est pas nécessaire de le centrifuger.

De même que pour le sérum d'anguille, les injections dans le péritoine sont à préférer pour le sérum de vipère. Il semble que ces injections ne produisent pas d'aussi vives douleurs que celles que provoque le sérum d'anguille. Les animaux restent paisibles, deviennent peu à peu somnolents, puis on constate de l'hypothermie, et la mort survient précédée d'un état de collapsus complet.

Nous avons profité de ce qu'il nous restait une certaine quantité de sérum pour refaire une expérience très intéressante de M. Phisalix. 2 c. c. 5 de ce sérum, précipités par l'alcool (42 c. c.) nous fournirent un résidu volumineux. L'ayant rapidement desséché et repris par 3 c. c. de sérum artificiel, nous avons injecté ce liquide à un cobaye qui avait reçu, cinq minutes avant, 0 c. c. 3 de venin (à 1/1000). L'animal fut à peine malade, tandis qu'un témoin succombait. Un second essai, effectué dans les mêmes conditions, nous a donné un résultat négatif.

Nous avons tenté une expérience identique pour nous rendre compte de l'action du sérum d'anguille précipité par l'alcool sur le venin, le sérum de vipère et le sérum d'anguille. Malgré des doses de précipité correspondant à 3 c. c. de sérum, tous nos animaux succombèrent.

III

Expériences. — Les tableaux ci-joints montreront les résultats de nos recherches. Toutes les doses y sont notées en centimètres cubes : les sérums et la bile à l'état de pureté, et le venin dilué à 1/1000. Les injections de sérum d'anguille et de vipère ont toujours été faites dans le péritoine, excepté celles de sérum chauffé mélangé de venin, qui ont été faites sous la peau.

Nous avons toujours préféré employer des doses qui donnent des résultats nets, et non pas des doses limites qui peuvent laisser dans l'indécision.

Nous n'avons pas déterminé les doses mortelles de bile de vipère et d'anguille, les quantités de ces substances dont nous disposions étant insuffisantes.

TABLEAU N° 1

ACTION DU SÉRUM D'ANGUILLE CHAUFFÉ A 58° ET DU MÊME SÉRUM DILUÉ EN FAIBLES DOSES A L'ÉGARD DU SÉRUM D'ANGUILLE NON CHAUFFÉ.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|----------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 380 | 0,4 sér. anguille. | | | Mort le lendemain. |
| 2 | 390 | 0,4 sér. anguille. | mélangé avec | 1,0 sér. chauffé. | Mort en même t. que le témoin. |
| 3 | 375 | 0,4 sér. anguille. | 20 minutes. | 1,0 sér. chauffé. | Mort en même temps. |
| 4 | 340 | 1,0 sér. chauffé. | 2 heures. | 0,4 sér. anguille. | Survie. |
| 5 | 445 | 0,5 sér. chauffé. | 3 jours. | 0,4 sér. anguille. | Survie. |
| 6 | 410 | 0,5 sér. anguille dilué 1 : 100. | 2 heures. | 0,4 sér. anguille. | Survie. |
| 7 | 385 | 0,5 sér. anguille dilué 1 : 100. | 3 jours. | 0,4 sér. anguille. | Survie. |

On voit que le sérum chauffé et le sérum en faibles doses, dilué dans l'eau, se comportent exactement de la même façon à l'égard du sérum d'anguille. L'immunité est acquise déjà 2 heures après l'injection préventive, quand l'animal paraît encore somnolent. Elle dure au moins trois jours.

Il n'y a ni action curative, ni même action par mélange *in vitro*, donc pas d'action antitoxique.

TABLEAU N° 2

ACTION DU SÉRUM D'ANGUILLE CHAUFFÉ A 58° ET DU MÊME SÉRUM NON CHAUFFÉ MAIS DILUÉ, EN FAIBLES DOSES, A L'ÉGARD DU VENIN.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1000.) | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|---|--------------|--------------------------|-----------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 540 | 0,3 venin. | | | Mort. |
| 2 | 465 | 1,5 sér. ang. ch. | 24 heures | 0,3 venin | Survie. |
| 3 | 500 | 1,5 sér. ang. ch. | 2 heures | 0,3 venin | Mort. |
| 4 | 485 | 1,0 sér. ang. dil. à 1 : 100. | 24 heures | 0,3 venin | Survie. |
| 5 | 480 | 0,3 venin. | mélangé avec | 1,5 sér. ang. ch. | Mort. |
| 6 | 570 | 0,3 venin | 20 minutes | 1,5 sér. ang. ch. | Mort. |

Le sérum d'anguille chauffé ainsi que les faibles doses de sérum dilué dans l'eau confèrent l'immunité à l'égard du venin, mais seulement après un certain temps (24 heures).

Il n'y a ni neutralisation *in vitro*, ni action curative, par conséquent pas d'action *antitoxique*.

TABLEAU N° 3

ACTION DU SÉRUM ANTIVENIMEUX SUR LE SÉRUM D'ANGUILLE

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|----------------------------|--------------|--------------------------|-----------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 340 | 0,4 sér. anguille. | | | Mort. |
| 2 | 325 | 1,0 sér. anti-venimeux. | 1 heure. | 0,4 sér. anguille. | Survie. |
| 3 | 345 | 1,0 sér. anti-venimeux. | mélangé avec | 0,4 sér. anguille. | Mort. |
| 4 | 350 | 1,4 sér. anti-venimeux. | mélangé avec | 0,4 sér. anguille. | Survie. |
| 5 | 380 | 0,4 sér. anguille. | 15 minutes. | 1,0 sér. anti-venimeux. | Mort. |
| 6 | 360 | 0,1 sér. anguille. | 15 minutes. | 1,4 sér. anti-venimeux. | Survie. |

Le sérum antivenimeux est préventif à l'égard du sérum d'anguille. A plus fortes doses, il est neutralisant *in vitro* et curatif, donc antitoxique.

TABLEAU N° 4

ACTION DU SÉRUM ANTITÉTANIQUE, DU SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE, DU SÉRUM NORMAL DE CHEVAL, DU SÉRUM NORMAL DE LAPIN ET DU BOUILLON DE VIANDE SUR LE SÉRUM D'ANGUIILLE.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|----------------------------|--------------|--------------------------|-----------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 420 | 0,1 sér. anguille | | | Mort. |
| 2 | 390 | 1,5 sér. antitétan | 24 heures | 0,1 sér. anguille. | Mort. |
| 3 | 400 | 0,1 sér. anguille | mélangé avec | 1,5 sér. antitétan. | Mort. |
| 4 | 415 | 0,1 sér. anguille | 15 minutes | 2,9 sér. antitétan. | Mort. |
| 5 | 375 | 1,0 sér. antidiph. | 1 heure | 0,1 sér. anguille. | Survie. |
| 6 | 440 | 0,1 sér. anguille | mélangé avec | 1,0 sér. antidiph. | Survie. |
| 7 | 490 | 0,1 sér. anguille | 5 minutes | 2,0 sér. antidiph. | Mort. |

Le sérum antidiphétique est actif à titre préventif et par mélange *in vitro*, mais il n'est pas curatif à l'égard du sérum d'anguille.

Le sérum anti-tétanique paraît complètement inactif.

Le sérum de cheval normal, celui de lapin et le bouillon de viande sont, comme nous l'ont démontré des expériences que nous ne relatons pas, parfaitement inactifs à l'égard du sérum d'anguille.

TABLEAU N° 5

BILE D'ANGUILLE : SON ACTION A L'ÉGARD DU SÉRUM D'ANGUILLE
ET DU VENIN

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1000) | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|--|--------------|--------------------------|-----------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 450 | 0,3 venin. | | | Mort. |
| 2 | 430 | 0,4 sér. anguille. | | | Mort. |
| 3 | 385 | 0,6 bile anguille. | 24 heures. | 0,1 sér. anguille. | Mort. |
| 4 | 500 | 0,3 bile anguille. | mélangé avec | 0,1 sér. anguille. | Mort. |
| 5 | 425 | 0,6 bile anguille. | mélangé avec | 0,1 sér. anguille. | Survie. |
| 6 | 440 | 0,1 sér. anguille. | 10 minutes. | 0,8 bile anguille. | Mort. |
| 7 | 390 | 0,6 bile anguille. | 24 heures. | 0,3 venin. | Mort. |
| 8 | 400 | 0,3 venin | mélangé avec | 0,3 bile anguille | Survie. |
| 9 | 430 | 0,3 venin | 10 minutes. | 0,8 bile anguille. | Mort. |

La bile d'anguille n'a aucun pouvoir préventif ni curatif à l'égard du sérum d'anguille, qu'elle neutralise *in vitro* seulement à une dose de 0, c. c. 5.

A l'égard du venin, son pouvoir neutralisant est deux fois plus fort, mais elle n'a également aucune action préventive ou curative sur ce poison.

TABLEAU N° 6

BILE DE BOEUF : SON ACTION SUR LE SERUM D'ANGUILLE ET SUR
LE VENIN.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1,000.) | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|--|--------------|--------------------------|--|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 390 | 1,8 bile de bœuf. | | | Malade ; se remet le lendemain. |
| 2 | 450 | 0,1 sér. anguille. | | | Mort. |
| 3 | 410 | 1,5 bile. | 24 heures | 0,4 sér. anguille. | Mort. |
| 4 | 380 | 0,4 sér. anguille | mélangé avec | 0,5 bile. | Survie. |
| 5 | 400 | 0,4 sér. anguille | 15 minutes | 1,5 bile. | Mort. |
| 6 | 420 | 0,3 venin. | | | Mort. |
| 7 | 440 | 1,2 bile. | 24 heures | 0,3 venin. | Somnolent; se remet après la bile. Mort 4 heures après le venin |
| 8 | 330 | 0,3 venin | mélangé avec | 0,6 bile. | Survie. |
| 9 | 415 | 0,3 venin. | 10 minutes. | 1,5 bile. | Mort. |

La bile de bœuf n'est que peu toxique.

Elle semble avoir une action digestive sur le serum d'anguille et le venin.

Les doses éprouvées n'ont ni action préventive, ni action curative.

Cette bile ne possède donc pas, à l'égard du venin, de propriétés *antitoxiques* aux doses que nous avons employées.

TABLEAU N° 7

SÉRUM DE VIPÈRE : SA TOXICITÉ COMPARÉE A CELLE DU SÉRUM D'ANGUILLE. SON ACTION SUR LE VENIN. ACTION DU SÉRUM D'ANGUILLE CHAUFFÉ ET DILUÉ SUR LE SÉRUM DE VIPÈRE. ACTION PRÉVENTIVE ET CURATIVE DU SÉRUM ANTIVENIMEUX SUR LE SÉRUM DE VIPÈRE. ACCOUTUMANCE.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1000) | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|--|--------------|--------------------------|--------------------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 330 | 0,3 sér. vipère. | | | Mort en 6 heures. |
| 2 | 340 | 0,2 sér. vipère. | 24 heures. | 0,3 venin. | Somnolent. Survie. |
| 3 | 430 | 0,3 sér. vipère. | 5 minutes. | 1,5 sér. anti-venimeux. | Survie. |
| 4 | 420 | 0,3 sér. vipère. | mélangé avec | 1,0 sér. anti-venimeux. | Survie. |
| 5 | 480 | 0,2 sér. vipère. | 24 heures. | 0,4 sér. anguille. | Mort le lendemain. |
| 6 | 405 | 1,0 sér. anti-venimeux. | 24 heures. | 0,3 sér. vipère. | Survie. |
| 7 | 450 | 1,0 sér. anguille chauffé à 58°. | 24 heures. | 0,3 sér. vipère. | Survie. |
| 8 | 425 | 1,0 sér. anguille dilué à 1 : 100. | 24 heures. | 0,3 sér. vipère. | Survie. |
| 9 | 345 | 0,2 sér. vipère. | 24 heures. | 0,3 sér. vipère. | Survie. |
| 10 | 415 | 0,3 venin. | | | Mort en 5 heures. |
| 11 | 430 | 0,1 sér. anguille. | | | Mort en 22 heures. |

Le sérum de vipère est trois fois moins toxique que le sérum d'anguille.

En faibles doses il immunise contre le venin, mais non contre le sérum d'anguille.

Ces faibles doses produisent aussi l'accoutumance.

Le sérum d'anguille chauffé ou en faibles doses est préventif à l'égard du sérum de vipère.

Le sérum antivenimeux est préventif et curatif à l'égard du sérum de vipère.

TABLEAU N° 8

BILE DE VIPÈRE : SON ACTION SUR LE SÉRUM DE VIPÈRE, SUR LE VENIN,
ET SUR LE SÉRUM D'ANGUILLE.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1.000.) | | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|--|--------------|--------------------------|--|--|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | | |
| 1 | 300 | 0,3 bile vipère. | 24 heures. | 0,3 sér. vipère. | | Somnolent après la bile; se remet. Survie. |
| 2 | 460 | 0,3 bile vipère | mélangé avec | 0,3 sér. vipère.. | | Survie. |
| 3 | 410 | 0,3 sér. vipère. | 5 minutes. | 0,5 bile vipère. | | Mort le lendemain. |
| 4 | 500 | 0,3 sér. vipère. | | | | Mort en 24 heures. |
| 5 | 450 | 0,3 bile vipère. | 24 heures. | 0,3 venin. | | Survie. |
| 6 | 380 | 0,3 venin | mélangé avec | 0,15 bile vipère. | | Survie. |
| 7 | 480 | 0,3 venin | | | | Mort. |
| 8 | 390 | 0,3 bile vipère. | 24 heures. | 0,4 sér. anguille. | | Survie. |
| 9 | 440 | 0,4 sér. anguille | mélangé avec | 0,3 bile vipère. | | Survie. |
| 10 | 475 | 0,4 sér. anguille. | | | | Mort. |

La bile de vipère, peu toxique, est préventive et neutralisante *in vitro* à l'égard du sérum de vipère, du sérum d'anguille et du venin.

Elle n'est pas curative à l'égard du sérum de vipère.

TABLEAU N° 9

ACTION DU SÉRUM D'UN LAPIN IMMUNISÉ CONTRE 1^{cc}, 2 DE SÉRUM D'ANGUILLE
A L'ÉGARD DU SÉRUM D'ANGUILLE, DU SÉRUM DE VIPÈRE ET DU VENIN.

| COBAYES | | DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES (Solution de venin à 1 : 1.000) | | | RÉSULTATS |
|---------|-------|---|-------------|--------------------------|-----------|
| N° | POIDS | 1 ^{re} INJECTION | INTERVALLE | 2 ^e INJECTION | |
| 1 | 420 | 0,3 venin. | | | Mort. |
| 2 | 395 | 0,5 sér. lapin. | 2 heures | 0,3 venin. | Survie. |
| 3 | 410 | 0,3 venin. | 10 minutes. | 0,5 sér. lapin. | Survie. |
| 4 | 430 | 0,3 sér. vipère. | | | Mort. |
| 5 | 400 | 0,5 sér. lapin. | 2 heures. | 0,3 sér. vipère. | Survie. |
| 6 | 430 | 0,3 sér. vipère | 15 minutes. | 0,5 sér. lapin. | Survie. |
| 7 | 435 | 0,4 sér. anguille. | | | Mort. |
| 8 | 425 | 0,5 sér. lapin. | 2 heures. | 0,1 sér. anguille. | Survie. |
| 9 | 400 | 0,4 sér. anguille. | 5 minutes. | 0,5 sér. lapin. | Survie. |

Le sérum de lapin immunisé contre le sérum d'anguilles est préventif et curatif à l'égard du venin, du sérum de vipère et du sérum d'anguille.

IV

CONCLUSIONS

A.) *Sérum d'anguille.* — Le sérum d'anguille tue un cobaye de moyenne taille à la dose de 0 c. c. 1 par injection intrapéritonéale. Il tue un lapin de 2 kilos à la même dose par injection intraveineuse.

Chauffé à 58° pendant 15 minutes, il perd la majeure partie de sa toxicité, et agit exactement comme de faibles doses de sérum non chauffé mais dilué dans l'eau. Ce sérum chauffé produit de la somnolence et parfois de l'hypothermie, mais les animaux qui en ont reçu se rétablissent au bout de 2 ou 3 heures. Même avant ce terme, ils ont acquis un certain degré d'immunité active contre le sérum d'anguille non chauffé, et cette immunité persiste encore au bout de 3 jours.

Le sérum d'anguille chauffé est également préventif à l'égard du sérum de vipère, mais seulement à partir de 20 à 24 heures après l'injection.

Il n'a d'action neutralisante et curative à l'égard d'aucun de ces trois poisons. *Il n'est donc pas antitoxique.*

Le sérum d'anguille précipité par l'alcool et redissous dans l'eau ne présente pas de valeur curative (à la dose de 3 c. c.) à l'égard des trois poisons en question.

Les anguilles ne sont pas résistantes au venin des serpents. Une anguille de taille moyenne succombe à l'inoculation d'une dose de venin mortelle pour un cobaye.

La toxicité du sang des anguilles est très atténuée par le sérum antivenimeux injecté à ces poissons 24 heures avant la saignée.

Le sérum antivenimeux est préventif et, à plus fortes doses, neutralisant *in vitro*, et curatif à l'égard du sérum d'anguille.

Le sérum antidiphérique est préventif et actif par mélange *in vitro*, mais il n'est pas curatif à l'égard du sérum d'anguille.

Le sérum antitétanique, le sérum normal de cheval et celui de lapin, ainsi que le bouillon de viande, sont inactifs.

Le sérum de lapin immunisé contre le sérum d'anguille est préventif et curatif à l'égard du venin, du sérum d'anguille et du sérum de vipère.

B.) *Sérum de vipère.* — Le sérum de vipère est à peu près 3 fois moins toxique que celui d'anguille.

Injecté préventivement, il confère l'immunité contre le venin, mais non contre le sérum d'anguille.

Dans les mêmes conditions, il produit l'accoutumance.

Le sérum antivenimeux est préventif et curatif à son égard.

Le sérum de vipère, précipité par l'alcool et redissous dans l'eau, a donné une fois sur deux expériences un effet curatif contre le venin.

C.) *Action de la bile de bœuf, d'anguille et de vipère sur les sérum toxiques et sur le venin.* — La bile de bœuf détruit par mélange *in vitro* la toxicité du sérum d'anguille et celle du venin, mais nous n'avons pas constaté d'action préventive ou curative.

La bile d'anguille neutralise, par mélange *in vitro*, le venin et le sérum d'anguille.

Elle n'a aucun pouvoir préventif ou curatif aux doses que nous avons employées.

La bile de vipère a une action préventive et neutralisante *in vitro* à l'égard du venin, du sérum d'anguille et du sérum de vipère.

Nous constatons donc que la bile de bœuf, celle d'anguille et celle de vipère agissent principalement par mélange. Il semble qu'elles possèdent une action digestive.

Enfin nous voyons que les sérum des animaux immunisés contre l'un quelconque des poisons que nous avons étudiés sont fréquemment curatifs à l'égard des autres.

Ces phénomènes d'action réciproque préventive, neutralisante *in vitro* et curative, apportent un argument de plus en faveur de la théorie cellulaire de l'immunité. On peut, sans doute, admettre qu'il existe, dans le sang et dans la bile des serpents et des anguilles, certaines substances présentant entre elles et avec le venin des analogies plus ou moins étroites, de sorte qu'elles sont capables de produire une immunité réciproque ; faut-il aussi admettre ces analogies entre le sérum antidiphérique de cheval et le sérum d'anguilles. Le premier agit sur le second *in vitro* et surtout préventivement.

Il faut bien en conclure que la notion de spécificité des toxines et des sérum antitoxiques est loin d'être aussi étroite qu'on l'avait cru jusqu'à ces derniers temps.

FIÈVRE TYPHOÏDE EXPÉRIMENTALE

PAR

CONTAMINATION ALIMENTAIRE

PAR LE Dr PAUL REMLINGER,

Médecin aide-major

(Laboratoire militaire de Bactériologie de Tunis)

L'attention a été attirée récemment sur le danger que présente, au point de vue de la propagation de la fièvre typhoïde, l'épandage des eaux d'égout pratiqué directement sur les légumes. A l'occasion de quelques cas de dothiénentérie attribués à ce mode de contagion, nous avons recherché s'il était possible de communiquer la maladie aux animaux en leur faisant ingérer des légumes souillés par le bacille d'Eberth. Ces expériences ont porté sur des lapins et des rats. Les résultats obtenus ont été communiqués à la Société de biologie (10 juillet 1897). A la séance suivante, M. le professeur Chantemesse a confirmé la possibilité de la contamination digestive du lapin, et a annoncé que, d'après ses expériences, le singe pouvait également contracter la maladie par cette voie. L'intérêt qui s'attache à la fièvre typhoïde expérimentale nous a engagé à rapporter brièvement nos recherches personnelles.

I

Si dans le péritoine ou la plèvre d'un cobaye ou d'un lapin, on injecte une culture de bacille d'Eberth, les résultats obtenus sont dans un rapport étroit avec la virulence du bacille inoculé. Le rapport ne se retrouve pas aussi rigoureux lorsqu'on a recours à la contamination alimentaire. D'autres éléments interviennent et paraissent avoir une importance majeure : quantité des bacilles ingérés, répétition des inoculations, prédispositions individuelles. C'est ainsi qu'un bacille fraîchement retiré de la

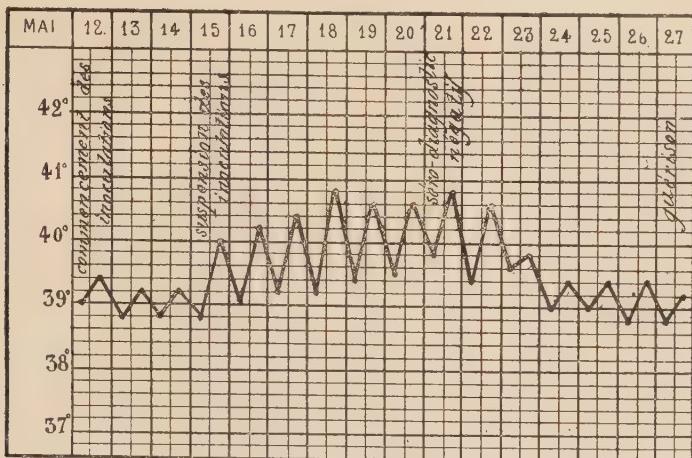
rate d'un typhique, ingéré copieusement, plusieurs jours de suite, donne parfois plus sûrement la dothiénentérite qu'un autre bacille dont la virulence a été exaltée à l'aide de passages, mais qui a été ingéré à doses moindres ou moins souvent renouvelées. D'autre part, l'influence des prédispositions individuelles est rendue manifeste par ce fait que sur un lot d'animaux soumis à la même alimentation contaminée, les uns succombent à la dothiénentérite, d'autres présentent une fièvre passagère, puis guérissent; d'autres enfin ne paraissent nullement incommodés. Or, aucune notion tirée du poids, de l'état général, de l'immunité ou de la prédisposition conférées par des inoculations antérieures ne peut donner la raison de ces différences. Les animaux jeunes ont cependant paru présenter une réceptivité un peu plus grande.

Les tentatives faites avec des doses faibles, ou répétées peu souvent, ayant fourni presque constamment des résultats négatifs, le procédé suivant a été exclusivement employé. Après deux ou trois jours de diète, les animaux étaient exclusivement alimentés avec des légumes (feuilles de choux, de salades, etc.) contaminés par l'immersion prolongée dans de l'eau largement additionnée de cultures typhiques. Cette alimentation était poursuivie jusqu'à ce qu'ils présentassent les premiers symptômes de l'infection : mais, dans aucun cas, elle n'était continuée plus de dix jours.

Sur huit lapins mis en expérience, quatre n'ont présenté aucun symptôme morbide et leur sérum n'a montré aucune propriété agglutinante. Les matières fécales renfermaient de nombreux bacilles d'Eberth pendant que les animaux étaient soumis aux tentatives d'infection. Ces bacilles disparaissaient dès que l'alimentation normale était reprise.

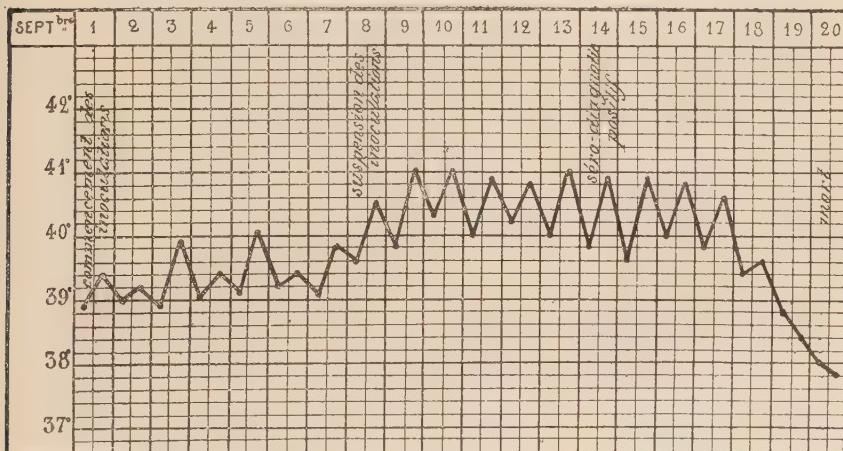
Un cinquième lapin, ayant mangé depuis le 12 mai des légumes contaminés, a présenté à partir du 15 une température supérieure à 40° (courbe n° 1). L'ingestion des bacilles d'Eberth a dès lors été suspendue. Pendant huit jours la température a oscillé entre 40,5 et 40,8. Cette fièvre s'accompagnait de somnolence, d'amaigrissement, et d'une légère diminution de l'appétit. Mais le 23 mai, la température descendit à la normale et la guérison fut bientôt complète. Le sang de cet animal n'a jamais présenté de propriété agglutinante.

Un sixième lapin commence à manger le 30 août des légumes souillés de bacilles d'Eberth. Le 1^{er} septembre au soir, sa tem-



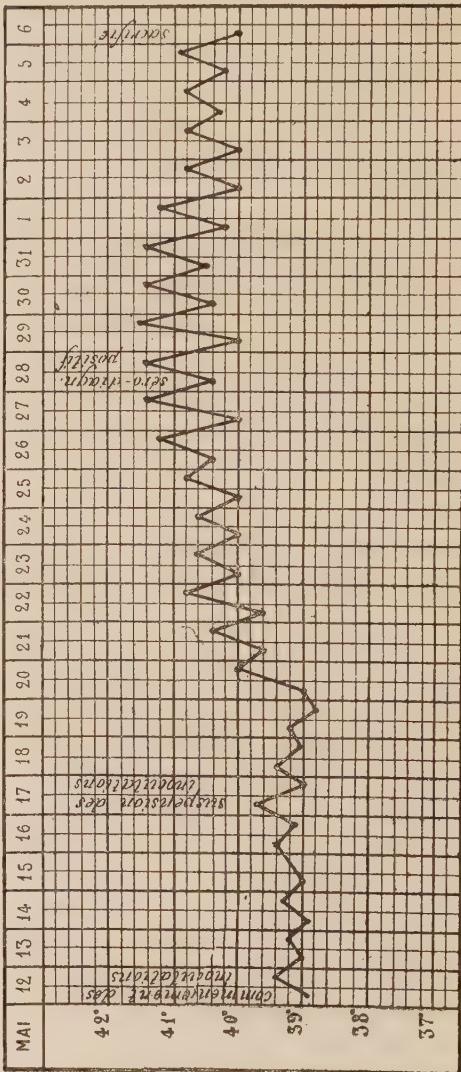
Tracé n° 1.

pérature s'élève de 39° à 40°,2 (courbe n° 2). Elle descend à la normale le lendemain. Le lapin continue son alimentation spé-



Tracé n° 2.

ciale. Bientôt il maigrit, devient apathique, et, à deux reprises différentes, présente une légère élévation de température. A



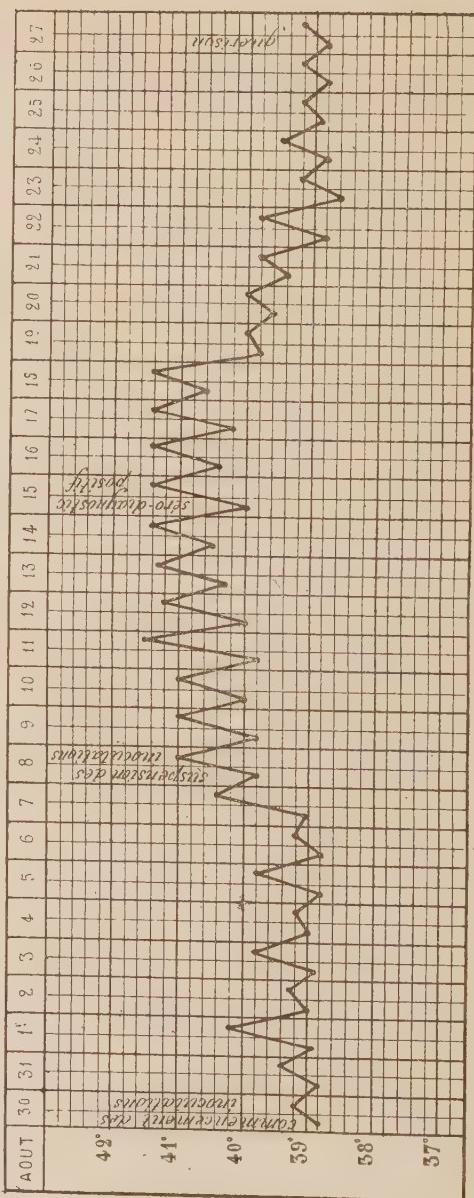
Tracé n° 3.

Le 30 septembre, le séro-diagnostic fournissait encore un résultat positif. Les deux autres lapins ont présenté les symptômes typiques d'une dothiéntérite expérimentale, dont les lésions intestinales ont été constatées à l'autopsie.

Observation I. — Lapin âgé de 10 mois — 1,890 grammes, — est alimenté du 12 au 17 mai avec des légumes souillés de cultures typhiques. Dès le 20 mai au soir, la température s'élève à 40 degrés (courbe n° 3) et oscille ensuite jusqu'au 25 entre 40°,8 et 40°,8. A ce moment, l'appétit est conservé; il n'y a pas de diarrhée. L'animal est seulement moins vif qu'à l'ordinaire, et présente même une sorte d'état cataleptique un peu spécial. Lorsqu'on le met sur le dos, par exemple, il y reste et ne reprend qu'au bout de quelques instants, et très mollement, une position plus commode. A partir du 25, la température s'élève encore et marque 41°,5 à 41°,7 le soir, et de 40°,4 à 40°,6 le matin. L'animal perd l'appétit et présente une diarrhée ocreuse, jaunâtre. Le poil perd de son luisant. Amaigrissement considérable (1,780 grammes le 28 mai). Le 28 mai, un prélèvement de sang est fait aseptiquement dans la veine marginale de l'oreille. L'ensemencement en bouillon donne un résultat négatif, mais avec le sérum on obtient de la façon la plus nette, vis-à-vis de divers échantillons de bacille d'Eberth, la réaction agglutinative. Dans les premiers jours de juin, l'animal devient de plus en plus apathique; il est blotti tristement dans un coin de sa cage, et ne réagit pas aux excitations. La température baisse un peu et oscille entre 40°,2 le matin et 40°,8 le soir. Poids le 6 juin : 1,650 grammes. L'animal est sacrifié à cette date, quelques heures probablement avant que sa mort naturelle ne fût survenue.

A l'autopsie, congestion vive de l'intestin grêle, qui est rempli de matières diarrhéiques jaunes-ocreuses. La congestion est particulièrement vive dans les dernières portions de l'iléon, où les plaques de Peyer sont manifestement hypertrophiées. Quelques ulcérations au niveau du cœcum. La rate est très augmentée de volume. Sur frottis de l'organe, on ne constate pas la présence de bacilles, mais l'ensemencement donne une culture pure de bacille d'Eberth. Les ensemencements de sang sont demeurés stériles, mais à l'autopsie comme sur le vivant, le sérum jouissait, vis-à-vis du bacille d'Eberth, des propriétés agglutinantes des plus nettes.

Observation II. — Lapin âgé de 9 mois. $P = 1,600$ grammes, commence à manger le 1^{er} septembre des légumes contaminés. Dès les premiers jours, il présente de petites élévarions de température rapidement suivies d'un retour à la normale (courbe n° 4). Le 8 septembre, la T. se maintient à $40^{\circ}, 5$. Apparition d'une légère diarrhée. L'animal ne pèse plus que 1,450 grammes. Le 6, la température monte à 41° et s'y maintient. L'animal perd l'appétit; il est blotti dans un coin de sa cage, les poils hérisssés, les yeux mi-clos, en proie à une dyspnée assez vive. Il est indifférent à ce qui l'entoure, ne réagit pas à de légers traumatismes, et conserve, comme les précédents, les positions les plus incommodes. Le séro-diagnostic est positif. Puis la diarrhée augmente; l'amalgrissement fait des progrès. L'animal, le 18 septembre, ne pèse



plus que 1,250 grammes et apparaît tout à fait décharné. Le 19, il est couché dans sa cage, à peu près inerte. La température tombe à 39°, puis à 38°. Mort le 20 septembre, après une agonie de deux jours.

A l'autopsie, intégrité des organes thoraciques, l'ensemencement du sang du cœur est demeuré stérile. L'intestin grêle est rempli de matières diarrhéiques; il est vivement congestionné au niveau de ses dernières portions; les plaques de Peyer sont hypertrophiées et, au voisinage du cœcum, la muqueuse est ulcérée en divers points et sur de larges surfaces. Les ganglions mésentériques sont tuméfiés. La rate est augmentée de volume et sa substance est molle et diffluente. L'ensemencement de cette pulpe donne une culture pure de Bacille d'Eberth. Le foie et les reins paraissent sains.

II

La fièvre typhoïde expérimentale du rat présente avec celle du lapin les plus grandes analogies. Après deux jours de diète, douze rats blancs ont été alimentés exclusivement avec des débris de légumes abondamment souillés de bacilles d'Eberth. Six ont été inoculés du 12 au 17 mai; six autres du 10 au 20 août. Auparavant, de nombreux résultats négatifs avaient été obtenus en faisant ingérer le bacille d'Eberth à doses trop faibles et répétées un trop petit nombre de fois.

Trois animaux sont morts après avoir présenté une symptomatologie à peu près identique. Entre le 5^e et le 10^e jour, à dater du commencement de l'infection, on trouvait blotti dans un coin de la cage commune un animal qui la veille encore paraissait gai et bien portant. Il avait les poils retroussés, les yeux fermés, ne se jetait pas sur la nourriture comme ses camarades et paraissait tout à fait indifférent à leurs ébats. On pouvait le prendre à la main sans qu'il opposât la moindre résistance. On remarquait alors que ses yeux étaient injectés et laissaient écouler une sanie purulente. Isolé dans une cage spéciale, il demeurait dans un coin, absolument stupide, ne prenait aucune excitations, puis présentait de la diarrhée. Il maigrissait et succombait du 6^e au 8^e jour après une agonie de 24 ou de 48 heures.

A l'autopsie, les organes thoraciques n'offraient d'autre

particularité qu'un peu de congestion des bases pulmonaires. L'intestin grêle était rempli de matières diarrhéiques jaunâtres, et la muqueuse était le siège d'une congestion d'autant plus marquée qu'on se rapprochait davantage du cœcum. Les plaques de Peyer étaient tuméfiées; quelques-unes étaient en voie d'ulcérations. La rate avait deux ou trois fois son volume normal. Le foie et les reins n'ont présenté aucune particularité.

L'ensemencement de la pulpe splénique a donné une culture de B. d'Eberth, soit pur, soit associé à du *Proteus vulgaris* dont la présence s'explique aisément par la longue durée de l'agonie.

L'ensemencement du sang du cœur a fourni dans un cas une culture pure de bacille d'Eberth. Deux autres fois, les ensements sont demeurés stériles. Les trois fois, le sérum du sang prélevé dans l'oreillette droite a exercé vis-à-vis de divers échantillons de bacille d'Eberth une action agglutinante très marquée (1/40 à 1/60).

De tous ces faits, il nous semble logique de tirer cette conclusion qu'il est possible de communiquer au rat et au lapin, par l'alimentation, une affection qui, au point de vue bactériologique et anatomo-pathologique, présente les plus grandes analogies avec la fièvre typhoïde de l'homme. Il existe à proprement parler une fièvre typhoïde expérimentale.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ALCOOLISME EXPÉRIMENTAL ET DE SON INFLUENCE SUR L'IMMUNITÉ

PAR LE DR A. DELÉARDE

(Travail du laboratoire de M. le Dr Calmette, à l'Institut Pasteur de Lille.)

Parmi les poisons dont l'homme abuse volontiers pour se procurer des sensations agréables, l'alcool, sous ses différentes formes, est, sans contredit, le plus répandu. La plupart des grands appareils de l'économie subissent son influence. On connaît le rôle étiologique de l'alcool dans la formation des cirrhoses du foie et des néphrites, dans l'altération des fonctions digestives et dans l'éclosion des troubles nerveux d'origine centrale ou périphérique.

Les accidents d'intoxication chronique n'apparaissent, en général, que lentement, et les dégâts causés par l'alcool sont déjà très souvent irréparables lorsqu'ils se manifestent. L'alcoolique peut offrir un état général excellent en apparence, ses fonctions essentielles semblent s'accomplir normalement, et cependant il présente une vulnérabilité extrême à l'égard des maladies infectieuses ou toxiques.

De nombreux travaux ont déjà montré que, chez lui, les affections microbiennes se manifestent avec des symptômes beaucoup plus alarmants et en général plus graves que lorsqu'elles frappent un organisme sain. Il suffit de prendre pour exemple la pneumonie ; cette affection, d'ordinaire bénigne, entraîne un pronostic sombre si elle atteint un alcoolique.

Dans ce dernier cas, la marche de la maladie est lente ; elle s'accompagne souvent de délire violent auquel succède une période de prostration profonde ou même de coma. Lorsque la guérison survient, on constate très fréquemment la formation de foyers secondaires de suppuration dans le poumon ou dans

d'autres organes, alors que cette complication se montre à titre tout à fait exceptionnel dans la pneumonie franche.

Cette allure particulière de la maladie se rencontre également chez les alcooliques atteints d'autres infections telles que l'érysipèle, la fièvre typhoïde, etc...

C'est à la diminution de résistance de l'organisme, à l'altération de ses principaux moyens de défense contre les germes infectieux, qu'il faut attribuer la marche particulière et la tendance aux complications que les maladies microbiennes présentent chez les alcooliques.

La méthode expérimentale permet aujourd'hui d'en faire la preuve.

En 1896, Abbott, de Philadelphie¹, montrait que des microbes pathogènes incapables de donner la mort à des animaux sains pouvaient tuer des animaux intoxiqués par l'alcool. Les expériences de ce savant ont été faites avec trois microbes, : le streptocoque, le staphylocoque et le bactérium coli. Il trouva, dans tous les cas, chez les animaux alcoolisés, des lésions beaucoup plus étendues et plus graves que chez les animaux témoins.

Je me suis proposé de reprendre ces expériences en vue de déterminer si, chez les animaux intoxiqués par l'alcool, les virus et les toxines peuvent, comme dans les conditions ordinaires, conférer l'immunité.

Mes recherches ont été faites sur des lapins. Elles ont porté sur trois maladies contre lesquelles il est relativement facile de vacciner solidement les petits animaux de laboratoire : la rage, le tétanos et le charbon.

L'alcoolisation des animaux a été produite de la façon suivante :

Je faisais ingérer chaque jour, à l'aide d'une sonde œsophagiennne en gomme, de l'alcool éthylique pur, dilué à 45°, en quantité proportionnelle au poids de chaque lapin ; 20 c. c. de la solution produisaient l'ivresse chez un lapin de 2 kilogrammes. Le poids moyen des animaux choisis pour l'expérience oscillait entre 1 kilogr. 800 et 2 kilogrammes.

Au début du traitement, chaque lapin ingérait tous les jours à jeun de 6 à 8 c. c. d'alcool. Après une courte période d'amalgrissement, les animaux reprenaient leur poids initial ou même

1. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1876, p. 1244.

le dépassaient. La dose quotidienne d'alcool était alors portée à 10 c. c.

J'ai fait quelques expériences d'alcoolisation avec du genièvre au lieu d'alcool éthylique pur, afin de distinguer la part qui revient dans les boissons alcooliques à l'alcool et aux essences qu'elles peuvent contenir. Mais, sous l'influence de cette liqueur, les animaux maigrissent, se cachectisent d'une façon constante et rapide. Le genièvre employé titrait 35°; la dose capable de produire l'ivresse chez un lapin de 2 kilogrammes était de 10 c. c.

Je ne m'arrêterai pas à décrire les lésions rencontrées chez ceux de mes lapins qui ont succombé au cours de l'intoxication alcoolique. J'ai constaté surtout une augmentation considérable de volume du foie. Cet organe pesait de 80 à 100 grammes, au lieu de 60, poids moyen. Chez plusieurs animaux, la dégénérescence graisseuse de la glande hépatique était très manifeste. Un lapin, qui, après avoir absorbé 200 c. c. d'alcool, a succombé avec une vaste ulcération de l'estomac (provoquée peut-être par l'action irritante de la sonde), présentait une dégénérescence graisseuse de tous les organes, foie, reins, cœur et muscles¹.

A. — EXPÉRIENCES SUR LA RAGE.

La vaccination des lapins contre la rage est facile à produire : je l'ai obtenue en injectant quotidiennement pendant 13 jours, à mes animaux, une émulsion de moelles âgées de 14 à 2 jours (virus fixe). Pour renforcer l'immunité, chaque lapin a reçu ensuite une inoculation de moelle fraîche.

EXP. I. — Lapin vacciné contre la rage du 4 au 17 janvier. A partir du 2 février jusqu'au 17 mars, ce lapin absorbe 403 c. c. d'alcool à 45°. Le 20 mars, il reçoit sous la peau 1 c. c. d'émulsion de bulbe rabique frais (virus fixe). Il reste parfaitement bien portant,

Un lapin témoin inoculé en même temps, sous la peau, avec le même virus, meurt de rage le 3 avril.

EXP. II. — Deux lapins sont vaccinés contre la rage du 9 au 23 mars. Le 10 avril, ils reçoivent sous la peau 1 c. c. de virus frais de passage. Du

1. Plusieurs auteurs ont réalisé avant moi l'hépatite interstitielle alcoolique expérimentale. Je citerai parmi eux : STRAUSS et BLOCH, *Arch. Physiologie*, t. I., 1897. — LAFFITTE, *Thèse Paris*, 1892. — DE RECHTER, *Bull. Acad. méd. de Belgique*, 1892. — MERTENS, *Archives de Pharmacodynamie*, t. II, 1896. — RAMOND, *Presse médicale*, N° 32, 1897. — SAINGERY, *Thèse Paris*, 1897. — JOFFROY et SERVEAUX, *Arch. de Médecine expérimentale*, juillet 1897.

9 mars, en même temps qu'on commençait à les vacciner, jusqu'au 24 avril, ils ingèrent quotidiennement 10 c. c. d'alcool à 45°. Chacun d'eux reçoit ainsi un total de 430 c. c. d'alcool. L'un meurt de rage le 25 avril; son bulbe est inoculé à un lapin de contrôle qui meurt le 5 mai.

L'autre succombe également à la rage le 28 avril. Son bulbe est inoculé à un lapin de contrôle qui meurt le 12 mai.

Deux lapins témoins vaccinés en même temps que les précédents et non alcoolisés reçoivent le 10 avril 1 c. c. de virus frais de passage. Ils restent en bonne santé.

Exp. III. — Un lapin absorbe du 13 février au 16 mars 260 c. c. d'alcool à 45°. Du 17 mars au 3 avril il est vacciné contre la rage, et pendant tout le cours de la vaccination on suspend l'alcool.

Le 29 avril il reçoit sous la peau 1 c. c. de virus de passage. Il reste en bonne santé.

Ces trois séries d'expériences montrent :

1^o Que les animaux d'abord vaccinés contre la rage, puis alcoolisés, ne perdent pas l'immunité contre la rage;

2^o Que les animaux alcoolisés au cours de la vaccination n'acquièrent aucune immunité contre la rage;

3^o Que les animaux alcoolisés d'abord, puis vaccinés, peuvent acquérir l'immunité contre la rage si l'alcool est supprimé à partir du début de la vaccination.

B. — EXPÉRIENCES AVEC LE TÉTANOS.

J'ai vacciné des lapins contre le tétanos en leur injectant d'abord de la toxine tétanique mélangée à des proportions décroissantes de liqueur de Gram, puis de la toxine pure. Après 32 jours ils pouvaient supporter 1/2 c. c. d'une toxine tétanique dont 0,05 c. c. tuaient le cobaye en 48 heures. J'ai considéré cette immunité comme suffisante.

Exp. I. — Un lapin vacciné du 4 février au 19 mars ingère quotidiennement, du 23 mars au 25 mai, 10 c. c. d'alcool, soit un total de 600 c. c.

Le 25 mai, il reçoit sous la peau 1/2 c. c. de toxine tétanique pure.

Le 1^{er} juin, il est pris du tétanos et succombe le 4.

Un lapin de la même série, vacciné en même temps mais non alcoolisé, et n'ayant pas reçu de toxine tétanique depuis le 19 mars, résiste à l'inoculation de cette dose de 1/2 c. c. de toxine effectuée le 25 mai.

Exp. II. — Deux lapins vaccinés contre le tétanos du 19 mars au 29 avril ingèrent quotidiennement pendant cette même période 10 c. c. d'alcool.

L'un d'eux est pris de téтанos le 14 mai, *quatorze jours* après la dernière injection de 1/2 c. c. de toxine. L'autre résiste.

Un lapin témoin vacciné en même temps que les précédents et non alcoolisé résiste.

Exp. III. — Un lapin ingère, du 22 février au 17 mars, 220 c. c. d'alcool à 45°.

Du 18 mars au 29 avril, on le vaccine contre le téтанos et on cesse l'ingestion d'alcool.

L'animal qui a reçu la dernière injection de 1/2 c. c. de toxine pure le 29 avril reste bien portant.

On peut donc conclure de ces expériences :

1^o Que les animaux vaccinés contre le téтанos, puis alcoolisés, perdent l'immunité contre le téтанos ;

2^o Que les animaux vaccinés contre le téтанos et alcoolisés au cours même de la vaccination acquièrent difficilement l'immunité ;

3^o Que les animaux d'abord alcoolisés, puis vaccinés, peuvent acquérir l'immunité contre le téтанos, si l'alcool est supprimé à partir du début de la vaccination.

C. — EXPÉRIENCES AVEC LE CHARBON BACTÉRIDIEN.

La vaccination des lapins contre la bactéridie charbonneuse est difficile à réaliser et demande beaucoup de précautions et de temps. Même en faisant usage au début de très faibles doses de 1^{er} vaccin, et en espaçant largement les injections, j'ai perdu plusieurs animaux, et j'ai dû attendre plusieurs semaines pour m'assurer que ceux qui avaient résisté à la deuxième inoculation de 1 c. c. de 2^e vaccin restaient en bonne santé.

Exp. I. — Je n'ai pas pu réussir à vacciner les lapins que j'alcoolisais en même temps. Quatre de ces animaux sont morts successivement après avoir beaucoup maigrí, et au bout de 10 à 12 jours seulement après la dernière injection de 2 c. c. de 1^{er} vaccin. Le sang de ces lapins contenait des bactérides charbonneuses.

Deux lapins témoins, vaccinés en même temps mais non alcoolisés, ont parfaitement résisté.

Exp. II. — Un lapin, pesant 2,050 grammes, absorbe du 8 février au 15 mars 200 c. c. d'alcool à 45°.

Le 26 mars il reçoit sous la peau 1/4 c. c. de 1^{er} vaccin charbonneux, dose que supportent bien deux lapins témoins d'un poids sensiblement égal.

En 4 jours, son poids tombe à 1,850 grammes; puis, le 20 avril, à 1,740 grammes.

Le 6 mai il se relève à 2,050 grammes. Le lapin reçoit ce même jour 1/2 c. c. de 1^{er} vaccin qu'il supporte. La vaccination s'opère ensuite sans incident et l'animal résiste au 2^e vaccin.

Les lapins témoins non alcoolisés, vaccinés en même temps, n'ont jamais perdu plus de 450 grammes après les premières injections.

Il est donc presque impossible de conférer l'immunité contre la bactéridie charbonneuse aux lapins que l'on vaccine en même temps qu'on les alcoolise.

En revanche, les animaux alcoolisés d'abord, puis vaccinés, peuvent acquérir l'immunité lorsqu'on supprime l'alcool dès le début de la vaccination. Toutefois ils maigrissent beaucoup et sont plus malades que les animaux non alcoolisés que l'on vaccine en même temps qu'eux.

CONCLUSIONS

On voit que les éléments qui entrent en jeu dans la production de l'immunité, quels qu'ils soient (et on pense tout de suite aux leucocytes)¹, sont influencés surtout quand on fait agir simultanément sur l'organisme l'alcool et la toxine ou le microbe.

Si on suspend l'alcool, alors même que les symptômes et les lésions de l'intoxication chronique avaient eu le temps de se manifester, l'état réfractaire peut s'établir.

Il ne faudrait pas cependant étendre ce fait à toutes les infections ou intoxications qui peuvent frapper les alcooliques.

Il est manifeste, par exemple, que, pour ce qui concerne la bactéridie charbonneuse, l'alcoolisme chronique rend la vaccination très difficile, même lorsque l'alcool n'est plus absorbé au cours de celle-ci.

Il en est de même probablement pour beaucoup de maladies microbiennes telles que les infections pneumococciques, ou streptococciques, qui exigent pour guérir l'intervention active des cellules phagocytaires.

Mais, à côté de ces faits prouvés par l'expérimentation, l'ob-

1. MM. Massart et Bordet, et d'autres expérimentateurs après eux, ont montré depuis longtemps que l'alcool, même très dilué, exerce sur les leucocytes une chimiotaxie négative très énergique.

servation clinique affirme que les alcooliques présentent une résistance très grande à l'égard de certains poisons comme l'opium, l'arsenic¹, et qu'ils sont également très peu sensibles au chloroforme et à l'éther, ainsi que tous les chirurgiens l'ont remarqué depuis longtemps.

En ce qui concerne l'immunité contre la rage, la clinique est d'accord avec l'expérimentation. Dans tous les Instituts où se pratiquent les vaccinations pastoriennes, on a constaté que, dans la majorité des cas, heureusement très rares, où celles-ci se montrent inefficaces, il s'agissait d'individus nettement alcooliques.

A l'Institut Pasteur de Lille, au cours de cette année même, nous avons eu l'occasion d'observer un de ces cas malheureux dont voici l'histoire :

Le nommé P..., mécanicien, âgé de 30 ans, avait été mordu profondément à la main droite par un chien reconnu atteint de rage. Dès le lendemain, il fut envoyé à l'Institut et y subit un traitement complet de 18 jours. Le 25 mai, 38 jours après la fin du traitement, il fut pris de rage et mourut à l'hôpital Saint-Sauveur le 27.

Deux lapins inoculés avec son bulbe, par trépanation, succombèrent à la rage 18 jours après.

Les renseignements recueillis sur P... nous apprirent qu'il était un alcoolique incorrigible. Chaque matin, avant de se rendre à son travail, il buvait à jeun plusieurs verres de genièvre. Trois jours avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie, il s'était enivré, et pendant toute la durée du traitement, il se livrait à ses habitudes d'intempérance quotidienne.

Un enfant de 13 ans, mordu à la face le même jour que P... et par le même chien, a suivi le traitement et sa santé est restée parfaite.

La conclusion pratique à tirer de tels faits est qu'on doit toujours recommander aux mordus de s'abstenir autant que possible d'alcool pendant la durée du traitement et pendant les semaines qui suivent, jusqu'à ce qu'un délai de huit mois au moins permette d'espérer que la vaccination a été efficace.

Une autre conclusion générale se dégage des expériences

1. DUBOIS, *De l'influence des liquides alcooliques sur l'action des substances toxiques et médicamenteuses*, 1876.

relatées dans cette note à propos de l'immunité contre le tétanos et la bactéridie charbonneuse, c'est que les médecins commettent souvent une faute quand ils administrent à leurs malades de fortes doses d'alcool dans le but de traiter certaines maladies infectieuses telles que la pneumonie, ou certaines intoxications telle que celle produite par le venin des serpents.

M. Tchistowitch a montré dans ces *Annales*¹ que l'évolution régulière de la pneumonie vers la guérison s'accompagne toujours d'hyperleucocytose. Il en est de même chez les animaux qui guérissent à la suite de l'inoculation de doses non mortelles de venin². On ne saurait donc trop respecter l'intégrité des leucocytes en présence de ces infections ou de ces intoxications, et, s'il est juste de reconnaître que de petites doses de boissons alcooliques diluées sont indiquées dans certains cas où il est nécessaire de stimuler le système nerveux, il faut se prémunir contre un abus qui peut certainement être préjudiciable à la mise en œuvre des moyens de défense de l'organisme contre la maladie.

1. Ces *Annales*, 1890, p. 285.

2. G. CHATENAY, *Les réactions leucocytaires vis-à-vis des toxines microbiennes et animales*. — Th. Paris, 1894.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES
SUR LE
RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU
PREMIER MÉMOIRE

PAR LE Dr PIERRE ACHALME

Chef de clinique de la Faculté de médecine de Paris.

Au mois de juillet 1891, j'ai pour la première fois signalé, dans une communication à la Société de biologie, l'existence d'un bacille anaérobiose, trouvé à l'état d'absolue pureté dans les liquides organiques d'un homme mort de rhumatisme cérébral au quatrième jour d'une deuxième attaque de rhumatisme articulaire aigu franc. La rareté des cas de mort dus à cette affection m'obligea à attendre cinq années la confirmation de mes recherches. Enfin, au mois de novembre 1896, dans une deuxième autopsie due à l'obligance de mon maître, M. Troisier, je pus isoler un microorganisme d'une identification facile avec le bacille de 1891. En présence de ce résultat, mon ami M. Thiroloix, mettant en culture anaérobiose le sang de deux rhumatisants du service de M. le professeur Jaccoud, obtint, dès le commencement de l'année 1897, un microbe que des cultures parallèles me démontrèrent semblable à celui des cas précédents. Je pus également obtenir des résultats positifs d'un rhumatisant aigu du service de M. André Petit. Enfin M. Papillon, chef de laboratoire à l'hôpital Beaujon, obtint, par des cultures anaérobies des liquides provenant d'une autopsie de rhumatisant aigu, un bacille que des inoculations au cobaye lui permirent de considérer comme identique à celui que j'avais décrit. Des recherches nouvelles de M. Thiroloix venant de porter à neuf le nombre des cas positifs où ce bacille a été recherché et trouvé, et d'autre part MM. Lucatello (de Gênes) et Riva (de Parme), ayant récemment décrit dans cette affection des microbes s'en rapprochant beaucoup par divers caractères, je voudrais résumer mes observations sur ce bacille.

Mes recherches ont porté sur le cadavre et sur le malade vivant. Le premier groupe de faits est représenté par deux autopsies de rhumatisants articulaires aigus, morts en pleine attaque. Dans le premier cas, le malade présenta du rhumatisme cérébral, la plus caractéristique des complications du rhumatisme articulaire aigu. Dans le second cas, la malade put être observée pendant douze jours dans le service de M. le docteur Troisier, et l'affection se comporta comme le rhumatisme articulaire aigu le plus typique. Enfin les lésions valvulaires constatées à l'autopsie présentaient comme aspect et comme siège les caractères indiscutables de l'endocardite rhumatismale. Il ne s'agissait donc pas chez ces deux malades de pseudo-rhumatismes infectieux, mais bien de l'entité morbide décrite sous le nom de *rhumatisme articulaire aigu ou de fièvre rhumatismale*.

Dans ces deux autopsies, faites dans le délai minimum après la mort, par une température basse, le bacille que nous décrivons se trouvait dans le sang du cœur et le liquide péri-cardique en quantité énorme et à l'état de pureté absolue. Dans le second cas, le liquide céphalo-rachidien le contenait également en très grande abondance. Sur des coupes des deux myocardes, on pouvait constater que le tissu musculaire et le tissu sous-péricardique étaient envahis par une infection bactillaire massive. Enfin les valvules contenaient également dans leur épaisseur une quantité considérable de bacilles, mais seulement sur les points présentant les altérations visibles à l'œil nu. Dans les autres organes et spécialement dans la rate, on ne trouvait que peu ou point de bacilles. Tous les ensemencements à l'abri de l'air ont donné des cultures pures; tous les ensemencements aérobies sont restés stériles.

Les conditions de température et de rapidité dans lesquelles avaient eu lieu les autopsies, l'extrême abondance du microbe, sa pureté, l'élection des lésions pouvaient suffire à écarter l'idée d'une infection cadavérique ou agonique. Néanmoins, pour plus de sûreté, nous avons examiné systématiquement le sang du cœur et le liquide céphalo-rachidien dans un grand nombre d'autopsies de malades morts d'affections diverses, infectieuses ou non. Jamais nous n'avons rencontré le bacille trouvé dans nos cas de rhumatismes, mais bien du *bactérium coli* et des coccus en petite quantité.

Il semble donc bien que dans ces deux cas, absolument identiques dans tous leurs détails, la maladie et la mort ont été liées au développement dans l'organisme du bacille en question.

Ce microbe existe aussi dans le sang du rhumatisant vivant. Dans 6 cas de rhumatisme articulaire bien franc, très fébriles, où il a été recherché, il a été trouvé 4 fois à l'état de pureté, 2 fois associé à des microcoques, dans le sang de la veine, recueilli aseptiquement. Il y est néanmoins peu abondant, et pour le déceler il faut avoir recours aux cultures, pour lesquelles on emploiera de préférence le lait ou un mélange à parties égales de bouillon et de lait. Il est nécessaire d'ensemencer au moins 1 c. c. de sang par tube, de faire très soigneusement le vide, et de mettre à l'étuve à 37°. Le développement est quelquefois assez long et la culture peut ne devenir caractéristique qu'après un séjour à l'étuve de 8 ou 10 jours. Il est également prudent de faire un certain nombre de tubes.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES

Aspect général. — Dans les liquides humains recueillis à l'autopsie, ce microbe se présente sous la forme d'un gros bâtonnet, identique par son aspect avec le *bacillus anthracis* avec lequel il a dû être parfois confondu sur des coupes (cas d'aortite d'Oliver, de myélites de Baumgarten, P. Marie, etc.). — Dans les cultures, sa largeur reste à peu près la même; sa longueur au contraire est extrêmement variable. Très court (2 ou 4 fois la largeur) dans les milieux où il trouve abondamment des substances hydrocarbonées (lait, bouillon sucré, lactosé, glycériné), il est plus long dans le bouillon simple, plus encore dans les sérosités, et devient presque filamenteux dans l'urine humaine et la gélatine peptonisée.

Mobilité. — Le bacille ne semble présenter de mouvements que dans les cultures jeunes provenant d'un microbe ayant récemment passé par l'animal vivant. Ces mouvements disparaissent rapidement par le refroidissement et le contact de l'air. Ils sont du reste inconstants, lents et nullement comparables à ceux du bacille typhique ou du *bactérium coli*. Les formes longues, composées de plusieurs bacilles placés bout à bout en formant des angles assez prononcés, progressent en tournant

à la manière d'un pas de vis. Les formes courtes sont habituellement immobiles. Au moment de la sporulation dans les sérosités, elles présentent néanmoins un mouvement d'oscillation sur place, probablement brownien.

Réactifs colorants. — Le bacille du rhumatisme se colore très bien par les couleurs d'aniline et par la méthode de Weigert ou celle de Gram. Sur des lamelles de sérosité, il apparaît entouré d'un halo clair par la coloration au moyen du violet de méthyle aniliné; mais cette apparence de capsule ne s'observe pas avec les autres réactifs. Coloré par la fuchsine, la thionine, et les violets, il apparaît plus volumineux que si l'on se sert du bleu de méthylène en solution faiblement alcaline. Cette dernière méthode est pourtant très élective, et c'est à elle que l'on doit donner la préférence pour les recherches dans le sang, ou même dans les tissus si l'on ne veut pas faire de double coloration. La solution iodo-iodurée le colore légèrement en jaune brun, mais jamais en bleu.

Les vieilles cultures donnent des colorations inégales.

Sporulation. — Elle est assez difficile à obtenir. Elle est nulle sur lait, exceptionnelle sur bouillon, rare dans les cultures sur sérosité. Il faut, pour l'observer, mettre à l'étuve, dans des pipettes bien pleines et scellées au chalumeau, la sérosité pathologique du cobaye ou du lapin tué par l'inoculation du bacille dans le tissu sous-cutané, ou mieux encore le liquide amniotique d'une femelle morte par inoculation. Au bout de deux jours, une des extrémités se renfle légèrement en même temps que s'effile le corps du bacille qui prend la forme d'un battant de cloche. Au troisième ou quatrième jour, le corps bacillaire diminue progressivement de largeur, et la spore, qui est toujours absolument terminale, augmente de réfringence; l'apparence est alors celle d'une courte épingle à grosse tête. Puis, par la disparition complète du corps du microbe, la spore devient libre. Elle est volumineuse, ovoïde, très réfringente et très difficilement colorable. Elle résiste à une ébullition de 3 minutes.

Cultures. — La première condition pour obtenir des cultures en partant du corps humain, est l'absence absolue d'oxygène.

Une température de 30 à 38° favorise le développement. Au-dessous de 25°, on n'obtient que très difficilement des cultures. Au-dessus de 40°, elles sont moins abondantes, et cessent à 43°.

Les *milieux solides* ne peuvent être d'un emploi courant dans la recherche et l'isolement du microbe du rhumatisme. Ensemencé largement sur gélose en surface à l'abri de l'air, il ne donne lieu qu'à une couche à peine sensible et ne végète abondamment que dans le liquide de condensation. En piqûre, il donne une culture blanchâtre, quelquefois disloquée par des bulles gazeuses dans la profondeur. Nous n'avons jamais observé de ramifications analogues à celles que l'on a signalées dans les cultures de vibrion septique sur ce milieu. Sur pomme de terre, il ne donne lieu à aucun développement appréciable à l'œil nu. La culture sur sérum solidifié donne des résultats analogues à ceux obtenus sur gélose. Sur gélatine à 22°, le développement est lent et irrégulier; néanmoins, si l'ensemencement a été assez abondant, la gélatine est liquéfiée en deux ou trois semaines, tout en conservant presque complètement sa limpideur et sans donner de dépôt appréciable. Au microscope seulement, on constate un assez grand nombre de bacilles très longs et d'un aspect régulier. Du reste, cette régularité morphologique est beaucoup plus constante sur les milieux solides que sur les milieux liquides.

Milieux liquides. — Ces derniers, purgés d'air par une ébullition de quelques minutes dans le vide, doivent être employés de préférence. Le bouillon alcalinisé donne facilement de belles cultures. Au bout de 12 heures apparaissent, lorsque l'on agite le tube, des bulles de gaz qui sont le premier signe de développement, puis un trouble uniforme avec production d'ondes soyeuses, et enfin après deux ou trois jours se produit au fond du tube un dépôt homogène, blanchâtre et légèrement glaireux.

Le bouillon de cheval, légèrement opalescent, donne les meilleurs résultats; puis, par ordre : le bouillon humain, le bouillon de bœuf, de veau, de lapin, de cobaye. L'addition de saccharose, de glucose, de lactose et de glycérine augmente la récolte.

Le lait est un excellent milieu de culture. Après 12 à 15 heures de séjour à l'étuve, il se coagule en masse. Le coagulum est petit, irrégulier, superficiel, et creusé d'alvéoles liées à la production de bulles gazeuses; il est semblable à celui que donnent les cultures de *bacillus lactis aerogenes*. Il se forme un dégagement gazeux considérable, constitué par de l'hydrogène et de l'acide carbonique en proportions sensiblement égales, et en

quantité parfois suffisante pour déterminer l'éclatement du tube.

Le milieu obtenu par la stérilisation à l'autoclave d'une partie de sérum sanguin et deux parties d'eau distillée se coagule par la culture.

Le sérum pleural ou ascitique donne lentement des cultures se conservant longtemps. Il se produit de petits flocons de matière albuminoïde coagulée qui forment bientôt un dépôt abondant au fond du tube. La culture est incomparablement plus rapide et plus abondante si l'on ajoute dans chaque tube 1 à 2 gouttes d'acide lactique. Ce fait est important à rapprocher des phénomènes chimiques de la fatigue musculaire qui joue un si grand rôle dans l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu.

L'urine stérilisée donne des cultures intéressantes. Il se produit en effet une précipitation des urates. Les sels précipités forment une couche homogène, résistante, adhérente au verre. L'urine des arthritiques se prête beaucoup plus facilement à cette culture que celle des tuberculeux ou des scrofuleux.

Les milieux végétaux (eau de touraillons, moût de bière, eau de levure) alcalinisés ou non ne donnent aucun résultat.

Les solutions pures d'albumine, de peptone, de caséine alcalinisée, d'asparagine, d'urée, de glycocolle, restent stériles. L'addition de ces substances au bouillon n'augmente pas sensiblement ses qualités nutritives.

Le salicylate de soude à la dose de 2 gouttes d'une solution au 1/10 pour 10 c. c., soit 1 gramme par litre, suffit pour empêcher tout développement; cette dose est inférieure à celle qui agit sur la plupart des autres microbes pathogènes.

CARACTÈRES BIOLOGIQUES

En dehors des gaz hydrogène et acide carbonique, la culture du bacille donne lieu le plus souvent à des produits odorants, sauf sur les milieux glycérinés. Dans les autres, l'odeur est assez variable comme nature et comme intensité. En effet, il semble que notre microbe donne naissance à des acides volatils par la fermentation des substances ternaires, et à des corps de la série odorante des amines en se développant aux dépens des substances azotées. La proportion plus ou moins grande de ces

deux ordres de produits est la cause des différences d'odeur des cultures.

L'acidité est très rapide et proportionnelle à la quantité des corps hydrocarbonés dans le milieu. Elle tue assez rapidement le microbe, dont la vitalité peut être prolongée par l'adjonction de craie.

Cette acidité est due en proportions presque égales à la production d'un acide fixe et d'un acide volatil. L'acide fixe est l'acide lactique. Les acides volatils sont un mélange d'acide acétique, butyrique et propionique.

Notre microbe liquéfie la gélatine, coagule la caséine et le sérum dilué. Il liquéfie l'empois d'amidon sans le transformer en sucre réducteur ; il fait fermenter le saccharose sans l'intervertir.

INOULATIONS

L'inoculation aux animaux produit les effets généraux suivants : vasodilatation des capillaires artériels, obstruction microbienne ou thrombosique des origines lymphatiques, chimiotaxie négative à l'égard des leucocytes, nécrose des éléments différenciés, apparition de nombreuses cellules d'Ehrlich-Weigert (*Mastzellen*). Ces cellules sont admirablement mises en relief par la coloration au bleu de méthylène de Löffler, qui colore leur noyau en bleu pâle, et leur protoplasma granuleux en violet grenat intense.

Il résulte de cette lésion élémentaire, dans le tissu cellulaire, un œdème à sérosité abondante, quelquefois teintée en rouge par les hématies diapédésées, ne contenant que peu de leucocytes et s'accompagnant d'une nécrose musculaire plus ou moins profonde. Cet œdème peut être infiltré et gélatiniforme, ou s'accompagner de décollement formant des poches contenant, chez le cobaye, de 10 à 15 c. c. de sérosité louche. Dans les séreuses, il donne lieu à des épanchements à marche rapide, parfois hémorragiques ; dans les viscères, à de brusques congestions actives avec œdème.

Ces effets sont d'autant plus intenses que l'animal est plus jeune. Les femelles en gestation sont plus sensibles ; chez elles la mort est plus rapide et s'accompagne d'apoplexies placentaires et d'infection foetale.

Espèces animales. — Le cobaye est l'animal de choix en raison de la rapidité et de la constance des effets produits. Il meurt en 20 à 36 heures suivant son âge, la quantité inoculée, et la virulence de la culture. Par inoculation à la cuisse, on obtient la formation d'une poche de sérosité rougeâtre, se prolongeant plus ou moins loin par le décollement des muscles superficiellement nécrosés. Tout le reste du tissu cellulaire sous-cutané est infiltré d'un œdème sanguinolent et gélatiniforme. Le cœur est rempli de caillots noirâtres ne contenant que peu de bacilles; le péricarde est souvent distendu par un liquide séreux transparent.

L'inoculation près de la paroi thoracique provoque souvent un épanchement pleural sanguinolent. En faisant l'injection dans le médiastin, la mort est très rapide; le péricarde est rempli de fausses membranes et le myocarde ramollie.

Si l'on se sert pour l'inoculation de sérosité d'œdème à la dose de 1 c. c., la mort survient en 10 heures, sans lésion locale, avec une septicémie massive.

Les souris sont relativement moins sensibles que les cobayes. Au-dessous d'un demi-centimètre cube de culture, les inoculations sont généralement inoffensives. Au-dessus, la souris se met en boule immédiatement, se hérisse, et succombe au bout de quelques heures en présentant les mêmes lésions que le cobaye.

Les effets pathogènes produits chez le lupin sont plus irréguliers. L'inoculation sous la peau de l'oreille produit un œdème énorme avec chute de l'oreille, qui est froide, molle, et à la moindre incision laisse s'écouler en abondance une sérosité transparente contenant le bacille. Sous la peau de l'abdomen, de faibles doses ne donnent lieu qu'à un œdème passager non suivi d'immunité. De très fortes doses produisent la mort avec des lésions analogues à celles du cobaye. En inoculant de grandes quantités dans la veine de l'oreille, on obtient parfois une sorte de septicémie mortelle en six ou sept jours, avec congestion intense des viscères thoraciques.

Plus heureux que nous, en employant directement la sérosité du cobaye, M. Thiroloix a pu produire chez le lapin des lésions pouvant se rapprocher plus objectivement des lésions du rhumatisme viscéral humain (endopéricardite, pleurésie).

Les grenouilles inoculées meurent en 24 heures avec un

œdème sanguinolent et un peu de nécrose musculaire, constatable principalement sur les coupes.

L'inoculation, même de grandes quantités, au chien est toujours restée inoffensive.

ASSOCIATIONS

Ce bacille s'associe facilement à d'autres microbes et semble favoriser leur pénétration dans l'économie. Quelle que soit la pureté de la culture inoculée, on le retrouve souvent associé à des coccus dans la sérosité des cobayes, même prélevée avant la mort. Le streptocoque est l'agent le plus habituel de ces infections secondaires; nous l'avons trouvé une fois associé à notre bacille dans le sang d'un rhumatisant qui n'en a pas moins guéri rapidement.

Ces associations sont d'autant plus fréquentes que la maladie est plus ancienne, ainsi que l'on peut s'en convaincre par la lecture des observations III et VIII. Il semble que le microbe, pur au début, ouvre la porte aux microbes d'infections secondaires qui peuvent ensuite persister seuls au déclin de la maladie, ce qui explique les nombreux cas où ils ont paru être les agents pathogènes du rhumatisme. L'histoire microbienne de l'influenza donne une grande vraisemblance à cette hypothèse.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION I

G... (Abel), corroyeur, âgé de 29 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Troisier, le 21 novembre 1890.

C'est un homme de forte constitution, un peu obèse, ne présentant aucune tare héréditaire. Il est père de famille et ne semble pas avoir commis d'excès alcooliques habituels. Il a eu, il y a deux ans, une première attaque de rhumatisme articulaire aigu qui l'a retenu deux mois au lit et a guéri sous l'influence du salicylate de soude. Depuis, il s'était toujours bien porté et n'avait, à aucun moment, présenté de symptômes cardiaques.

Depuis la veille, à la suite d'une grande fatigue, il a été repris de douleurs articulaires généralisées, et au moment où nous le voyons pour la première fois, le soir du 21 novembre, toutes les grandes articulations sont prises et le malade est immobilisé sur son lit. Le genou et le poignet droit sont un peu plus tuméfiés que les autres jointures. La température atteint

39°,5. Les battements du cœur sont précipités et sourds, mais l'on ne perçoit ni souffle, ni frottement.

Le lendemain matin, les articulations sont moins douloureuses, mais la température est de 40°,5. Une éruption miliaire purulente, due au staphylocoque blanc, couvre son cou et sa nuque. Son état cérébral commence à devenir inquiétant. Ses réponses aux interrogations sont brèves et précises, mais si on le laisse parler, on s'aperçoit vite de l'apparition d'idées délirantes, se rapportant principalement à sa famille.

Dans l'après-midi, la température continuant à s'élever pour atteindre et dépasser 41°, le délire s'accentue de plus en plus et devient violent et impulsif. Le malade ne ressent plus aucune douleur articulaire et veut se lever. Il résiste aux infirmiers en vociférant que l'on en veut à ses jours. On lui met la camisole de force. Malgré cela, l'agitation redouble. Il a pour idée fixe sa mort prochaine, et cherche à éloigner ses enfants auxquels il parle dans son délire. Puis, à d'autres moments, il demande grâce et cherche à fuir et à briser les liens qui le retiennent. Mais toujours sa voix est nette et incisive, sa phrase correcte et son élocation facile. La nuit vient encore exaspérer ses terreurs, et il meurt à quatre heures du matin.

Autopsie. — L'autopsie fut faite dans les meilleures conditions possibles pour les recherches bactériologiques, c'est-à-dire dans le délai minimum après le décès, par une température de plusieurs degrés au-dessous de zéro. A l'ouverture de la cavité thoracique, un fait intéressant frappa tout d'abord notre attention. Alors que tout le reste du cadavre s'était rapidement refroidi, la région cardiaque était le siège d'une élévation de température relativement considérable et que nous avons pu évaluer, à la main, supérieure à 40°. Il y avait donc en ce point, et seulement en ce point, une fermentation probablement microbienne très active, et qui devait certainement remonter au moins aux dernières heures de la vie.

L'examen des organes abdominaux n'offrait rien de très intéressant. Le foie, un peu augmenté de volume, contenait une quantité considérable de sang. Néanmoins, ainsi que cela s'observe dans certains cas de foie infectieux, cette congestion était inégalement distribuée, et les zones hyperhémiées, alternant avec les zones anémiques, donnaient à ce viscère un aspect marbré qui s'aperccevait déjà à la surface à travers la séreuse péritonéale, mais devenait encore plus net sur des coupes de l'organe.

Les reins étaient volumineux, gorgés de sang, principalement au niveau de la substance médullaire. La capsule se détachait très facilement.

La rate n'était point très augmentée de volume, mais son parenchyme semblait plus mou et plus friable qu'à l'état normal.

L'aspect de l'estomac et de l'intestin, ouverts d'un bout à l'autre, était absolument normal.

Rien à signaler non plus du côté de la vessie ni des organes génitaux.

L'examen des viscères thoraciques était plus instructif.

Les cavités pleurales ne contenaient pas de liquide, mais les deux poumons présentaient à leur base une congestion intense qui s'expliquait surabondamment par l'état du cœur.

A l'ouverture de la cavité péricardique distendue, il s'écoula près d'un litre d'une sérosité sanguinolente, assez fluide et répandant une odeur aromatique acre, s'éloignant franchement de l'odeur de putréfaction. Le feuillet pariétal était un peu congestionné; le feuillet viscéral ne présentait pas à l'œil nu de lésions inflammatoires telles que l'on aurait pu s'y attendre en présence d'un épanchement aussi considérable. Nulle part, on ne voyait de coagulation fibrineuse, mais plutôt une apparence pâle et comme macérée de la séreuse.

Le cœur était mou, flasque. Le ventricule gauche, dilaté, était rempli d'un sang noir, dissous, suivant l'expression classique, ayant assez fortement imbibé la membrane endocardiaque. Sur une coupe, le myocarde présentait au maximum la coloration feuille morte, et la résistance de son tissu avait beaucoup diminué.

Quant à l'endocarde, une fois lavé à grande eau, il apparaît légèrement teinté en rose par la matière colorante du sang; mais il ne présente de lésions appréciables qu'au niveau des valvules mitrale et aortique.

La valvule mitrale est principalement touchée. Elle apparaît presque noirâtre et considérablement épaisse au point d'atteindre 4 à 5 millimètres au niveau du bord libre. Cette lésion porte sur les deux valves et s'accentue d'autant plus que l'on s'éloigne de l'insertion valvulaire sur l'anneau fibreux. La surface en est néanmoins lisse et ne rappelle nullement l'altération décrite sous le nom d'endocardite verruqueuse. Sur une coupe de la valvule, on voit déjà, à l'œil nu, la raison anatomique de cet épaisissement pathologique. Outre une tuméfaction assez considérable du tissu fibreux, on peut voir, par un examen attentif, que, sur la face supérieure ou auriculaire de la valvule, il s'est déposé une couche fibrineuse homogène, adhérente au tissu sous-jacent, mais pouvant néanmoins s'en détacher par le grattage sous forme d'une pellicule de 2 millimètres environ d'épaisseur. Cette pellicule est fortement colorée par le pigment sanguin, au point de trancher par sa couleur noirâtre sur le reste de l'endocarde beaucoup plus faiblement teinté.

Au niveau de l'orifice aortique, on peut noter la même lésion, siégeant sur les deux valvules les plus voisines de la grande valve mitrale. Le dépôt fibrineux s'est produit sur la face inférieure des valvules.

Nulle part ailleurs, soit dans le reste de l'endocarde du cœur gauche, soit dans le cœur droit au niveau des appareils valvulaires, on ne peut trouver pareil aspect, et l'on ne peut s'empêcher de rapprocher cette localisation du processus que nous venons de décrire macroscopiquement, de la localisation habituelle de l'endocardite rhumatismale, qui entraîne après elle des lésions valvulaires chroniques.

Le cerveau nous a paru complètement sain. Les méninges n'étaient nullement congestionnées. Le liquide céphalo-rachidien était absolument limpide et transparent. La substance cérébrale présentait sa consistance habituelle. Sur de nombreuses coupes, nous n'y pûmes trouver la moindre altération anatomique. Elle semblait néanmoins légèrement anémiee.

Bien qu'au moment de la mort les symptômes articulaires aient totalement disparu, nous aurions désiré nous rendre compte *de visu* des lésions

dont les articulations du genou et du poignet droits, qui semblaient les plus touchées, pouvaient être le siège. Mais n'ayant pu obtenir cette autorisation, nous dûmes nous contenter de recueillir, par une ponction avec une seringue stérilisée, un peu de liquide synovial du poignet.

Examen bactériologique. — Des cultures aérobies et anaérobies furent immédiatement faites avec la sérosité péricardique, le sang du cœur, le liquide céphalo-rachidien, le liquide synovial et la pulpe splénique.

Toutes les cultures sur gélose, gélatine ou bouillon, laissées à l'étuve au contact de l'air, restèrent stériles.

Parmi les ensemencements faits sur bouillon de bœuf et dans le vide atmosphérique produit par une trompe puissante, la sérosité péricardique et le sang du cœur donnèrent seuls des résultats positifs. Les autres restèrent stériles.

OBSERVATION II

R... Marie, journalière, âgée de 36 ans, entrée le 25 octobre 1896 dans le service de M. Troisier, à l'hôpital Beaujon.

Aucun antécédent rhumatismaux personnels ou héréditaire ; n'a, du reste, jamais été malade.

A la suite d'un travail forcé, s'est alitée depuis trois jours chez elle, soit le 22 octobre.

A l'entrée ; femme légèrement obèse, facies vultueux ; aucun trouble intellectuel. Elle se plaint de douleurs articulaires généralisées. Les coudes et les genoux sont le siège d'un œdème périarticulaire très douloureux. Les battements du cœur précipités, assourdis ; pas de souffle. — Un peu de frottement à la base droite. — Albumine dans l'urine, temp. 38°,8.

Diagnostic. — Rhumatisme articulaire aigu. — Traitement : salicylate de soude, 6 grammes.

26-27 octobre. — Peu de soulagement par le salicylate. — Bruits du cœur lointains. — Arythmie, pas de souffle. — Facies très cyanosé.

28-29-30 octobre. — Température oscillant autour de 40°. État ataxo-adynamique. — Délire nocturne. — Articulations toujours gonflées et douloureuses.

2 novembre. — Même état. — Temp. 40°,8. — Délire violent ; un peu calmé les jours suivants par les lotions vinaigrées.

5-6 novembre. — État ataxo-adynamique de plus en plus prononcé. — Mort dans la nuit du 7 novembre.

Examens bactériologiques faits pendant la vie par M. Sicard. — Examen de la gorge les 26 et 28 octobre. — Staphylocoques et streptocoques.

Examen du sang. — Ensemencements aérobies sur gélose, bouillon, bouillon lactosé, absolument stériles.

Autopsie. — Le 8 novembre, au terme minimum du délai légal, par une température basse. — Cadavre en bon état de conservation extérieure.

A l'ouverture du corps, on constate que la température des viscères thoraciques est beaucoup plus élevée que le reste du corps, et s'élevait au moins à 38° ou 40°.

Péricarde. — Contient environ 500 grammes de liquide de couleur hémorragique, homogène, transparent. Les feuillets viscéraux et pariétaux sont légèrement injectés, dépolis, mais sans coagulation fibrineuse.

Myocarde. — Complètement ramolli, de teinte feuille morte, friable et légèrement distendu. Les cavités cardiaques contiennent un sang noir, fluide, présentant les caractères classiques du sang dissous. La surface endocardiaque est fortement imbibée par une coloration rouge qui résiste au lavage.

Valvules. — Le bord libre de la valvule mitrale est épaisse et présente en quelques points de petites végétations miliaires. Une des valvules sigmoïdes aortiques est également épaisse et légèrement verruqueuse. Les parties lésées tranchent par leur coloration foncée sur le reste de l'endocarde.

Poumons. — Un peu congestionnés aux bases. La plèvre droite présente en arrière de fausses membranes d'apparence récente. Reins un peu ramollis, très congestionnés. Foie marbré. Cerveau normal avec sinus et veines gorgés de sang. Liquide céphalorachidien abondant et un peu trouble.

Articulation du genou ouverte. Liquide abondant, filant et transparent.

Examen bactériologique. — Dans le liquide péricardique, le sang du cœur et de la veine iliaque, le liquide céphalorachidien, le bacille se montre très abondant et à l'état de pureté absolue, tant sur les lamelles que sur les cultures. Le liquide articulaire seul reste stérile.

NOTA. — Sauf la diffusion plus grande du bacille, l'identité entre ces deux cas est absolue et nous avons dû abréger le compte rendu de la seconde pour ne pas nous exposer à des redites.

OBSERVATION III

Jean A..., 29 ans, ouvrier armurier, entré le 20 février 1897 dans le service de M. André Petit, salle Rayer, à la Pitié.

Lorsque nous le voyons, le malade est depuis dix jours dans le service. Il a été pris le 16 février, à la suite d'un travail fatigant dans un atelier humide, de douleurs généralisées dans toutes les articulations. Il n'avait jamais présenté de maladie antérieure.

Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu a été porté par M. André Petit, dès l'entrée du malade dans le service ; traitement au salicylate.

Après 10 jours, les articulations sont encore douloureuses, tuméfiées, principalement celles du coude et du poignet des deux côtés. La température oscille entre 39° et 40°. Les bruits du cœur sont assourdis et lointains sans souffle.

Examen bactériologique. — Le 3 mars, 3 c. c. de sang sont pris dans la veine cubitale et ensemencés dans 3 tubes de bouillon, dans lesquels le vide est fait à la trompe et qui sont mis à l'étuve.

Au bout de huit jours les 3 tubes ont donné des cultures. Dans l'un, on trouve des cultures pures d'un streptocoque peu virulent ; dans les deux autres un mélange de streptocoque et d'un bacille qu'on a pu identifier avec celui des 2 cas précédents.

Malgré cette double infection, le malade a guéri rapidement et est sorti de l'hôpital le 15 mars.

OBSERVATION IV

Communication de M. Papillon, chef de laboratoire à l'hôpital Beaujon.

Femme de 25 ans environ, morte dans le service de M. Florand, à l'hôpital Beaujon, au déclin d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu remontant à un mois.

Pas de péricardite. Myocarde normal, valvule mitrale épaissie et présentant à son bord libre des verrucosités nombreuses de la grosseur d'un grain de chenevis.

Le liquide céphalorachidien, mis en culture anaérobie, contient à l'état de pureté un bacille volumineux, prenant la coloration de Gram, et tuant rapidement le cobaye en produisant au point d'inoculation une infiltration de sérosité rougeâtre avec nécrose musculaire. Les ensemencements aérobies sont restés stériles.

Les observations suivantes sont dues à l'obligeance de M. Thiroloix.

OBSERVATION V

F... Georges, âgé de 28 ans, égoutier, entré le 28 novembre dans le service de M. le professeur Jaccoud.

Présente au moment de son entrée le tableau complet du rhumatisme articulaire aigu. Toutes les articulations sont prises, principalement les deux genoux qui sont gonflés et douloureux. Le cœur présente un certain degré d'arythmie sans souffle. Température 39°,5.

Le 8^e jour après son entrée, une prise de sang de 3 c. c., distribuée en 3 tubes de bouillon, a donné des cultures bacillaires absolument pures et qu'il a été facile d'identifier avec les précédentes.

Après un séjour de un mois et demi à l'hôpital, et des alternatives d'amélioration et d'aggravation dans les manifestations articulaires, le malade est sorti absolument guéri.

OBSERVATION VI

L... Maria, domestique, 24 ans, entrée le 16 janvier dans le service de M. le professeur Jaccoud à la Pitié. La malade a déjà présenté, il y a trois ans, une attaque de rhumatisme articulaire aigu. L'attaque actuelle remonte à cinq jours. Au moment de l'entrée, les articulations des quatre membres sont tuméfiées et douloureuses. Les battements du cœur sont assourdis. La température est de 40°. — Sous l'influence du traitement salycilé, les symptômes s'amendent et la malade sort guérie de l'hôpital après cinq semaines de séjour.

Tous les tubes ensemencés avec le sang donnent des cultures bacillaires pures, présentant tous les caractères signalés ci-dessus.

OBSERVATION VII

Auguste G..., 17 ans, garçon marchand de vin, entré le 6 août 1897, dans le service de M. le professeur Jaccoud à la Pitié.

Première attaque de rhumatisme articulaire aigu survenue en 1893 et lui ayant laissé un rétrécissement mitral.

Le 1^{er} août, après un travail fatigant par une température très chaude, il est pris de fièvre, d'abattement, avec douleurs articulaires.

A l'entrée, toutes les grandes articulations sont douloureuses, tuméfiées; la température atteint 39°.

Du 8 au 16 août, période apyrétique avec amendement des symptômes sous l'influence du salicylate de soude, puis reprise de la température à 40° avec phénomènes articulaires intenses, péricardite, pleurésie double et congestion pulmonaire très marquée.

Sous l'influence du salicylate, les phénomènes s'amendent de nouveau, et le malade sort le 25 septembre, porteur d'une cardiopathie complexe.

Le 7 et 17 août, des ensemencements sont faits par M. Thiroloix à l'aide du sang et du liquide pleural. Le bacille donne des cultures pures et abondantes sur lait, moins abondantes sur bouillon. Les ensemencements aérobie restent stériles.

OBSERVATION VIII

R... Augustine, 19 ans, sans profession, entrée le 6 septembre à l'hôpital Beaujon dans le service de M. Troisier, suppléé par M. Duflocq.

Le 16 septembre, date du prélèvement sanguin pour les cultures, la malade présente tous les caractères d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu généralisé. Le début de cette première atteinte remonte à 15 jours : depuis cette date, l'impotence est absolue, la température a oscillé constamment entre 39°,5 et 40°,3 malgré le traitement salicylé. Les séreuses péricardique et endocardique semblent intéressées.

Les cultures sur lait et sur bouillon ont donné le bacille avec tous ses caractères, mélangé dans tous les tubes à un coccus mal déterminé, mais n'ayant pas de propriétés pathogènes.

La malade a guéri rapidement et a quitté l'hôpital dans les premiers jours d'octobre.

OBSERVATION IX

P... Lucien, 26 ans, entré le 7 octobre dans le service de M. André Petit à la Pitié.

Le malade a eu, il y a deux ans, une attaque de rhumatisme articulaire aigu qui lui a laissé une légère lésion mitrale. Cette deuxième attaque a été causée par un surmenage bien caractérisé. Les articulations de tous les membres, mais surtout des supérieurs, sont rouges et douloureuses. Le cœur est légèrement irrégulier. La température oscille autour de 39°.

Les cultures obtenues par l'ensemencement du sang contiennent le bacille à l'état de pureté. Elles se sont montrées très virulentes, et c'est à l'aide de ces cultures inoculées au lapin que des arthrites généralisées ont pu être reproduites ainsi que des endopéricardites mortelles.

GANGRÈNE GAZEUSE SUBAIGUË PROVOQUÉE PAR UN BACILLE SPÉCIAL

PAR M. CHAVIGNY

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE PREMIÈRE CLASSE

(Laboratoire de bactériologie de Constantine.)

« Un cavalier du 3^{me} régiment de chasseurs, V*** Paul, tombe avec son cheval pendant une manœuvre au galop, le membre inférieur gauche engagé sous l'animal. Le traumatisme détermine une fracture comminutive du fémur au tiers moyen et une fracture des deux os de la jambe au tiers inférieur. Il n'existe aucune plaie cutanée.

« On note une disparition des battements de la pédieuse et de la tibiale postérieure pendant les quarante-huit premières heures.

« Douze jours après l'accident, débute à la partie inférieure de la jambe une gangrène humide, gazeuse, qui nécessite bientôt la désarticulation du genou. Malgré l'opération, la gangrène continue sa marche ascendante et le malade succombe le 37^{me} jour après l'accident¹. »

Le pus recueilli dans le moignon de la cuisse, après l'amputation, répand une odeur fétide et contient en abondance un bacille mobile présentant l'ensemble des caractères attribués au *bactérium coli*.

Cultures aérobies. — Les cultures aérobies de ce microbe se distinguent par un fait assez spécial : un dégagement très abondant de gaz qui produit une mousse persistante à la surface du bouillon peptonisé et disloque les milieux solides, gélaline et gélose, en une série de fragments dont quelques-uns sont projetés jusqu'au voisinage du bouchon de ouate.

Cultures dans le vide. — Cultivé en bouillon et dans le vide,

1. Résumé de l'observation de M. le médecin-major Vignol.

le bacille affecte une forme particulière. Dès la première culture, les bâtonnets se groupent fréquemment par 2 ou par 3, en chaînes moins mobiles que les bacilles isolés. Dans les cultures suivantes, cette forme, qui était d'abord l'exception, devient la règle : il se fait des chaînes de 6, 8 et 10 éléments.

Lorsqu'on cultive de nouveau à l'air le bacille ainsi transformé, les formes primitives reparaissent et les bâtonnets se montrent de nouveau isolés les uns des autres.

Inoculation aux animaux. — Ce bacille est très pathogène pour différents animaux. Chez la souris et le cobaye, l'inoculation de 1/10 à 1/20 de c. c. de culture détermine la mort en 12 ou 24 heures sans lésion appréciable au point d'inoculation ; l'intestin contient un liquide diarrhéique et fétide. Les passages successifs par le cobaye atténuent la virulence du bacille.

Chez le lapin, la mort survient en 12 heures à la suite de l'inoculation de quelques gouttes de culture dans une veine de l'oreille. A l'autopsie, l'intestin est fortement congestionné, son contenu est diarrhéique et les plaques de Peyer sont tuméfiées ; les passages par le lapin augmentent la virulence du bacille.

Le pigeon est absolument réfractaire.

Chez le chien, l'inoculation d'un centimètre cube de culture sous la peau du flanc donne naissance à une escharre assez étendue, qui apparaît au bout de trois ou quatre jours, puis s'étend peu à peu ; sa marche progressive s'arrête vers le 10^e jour ; un sillon d'élimination se creuse, la partie sphacelée est enfin éliminée, laissant à sa place une cicatrice profonde. De tous les résultats obtenus chez les animaux, cette lésion est celle qui se rapproche le plus des phénomènes morbides observés chez le malade. Dans le pus collecté sous l'escharre se retrouve le bacille inoculé. Les passages par le chien n'augmentent pas la virulence du microbe.

En associant aux cultures diverses substances, on détermine chez le chien des lésions plus graves. L'inoculation d'un mélange à parties égales de cultures du microbe coliforme et du staphylocoque doré, provoque en trois ou quatre jours la formation d'un abcès qui augmente rapidement de volume. Cet abcès a des limites mal définies, la fluctuation y est obscure, mais on perçoit de la crépitation gazeuse. Bientôt la peau qui recouvre l'abcès se gangrène. Sous l'escharre, le tissu cellulaire est sphacelé,

infiltré de nombreuses bulles de gaz. Le pus, peu abondant, est mélangé de sang et de gaz. La plaie exhale une odeur fétide. Dans le pus, l'examen direct montre la présence du bacille coliforme et l'on ne retrouve plus de staphylocoques bien nets. Cette association de deux microbes permet donc de reproduire exactement chez l'animal les lésions observées chez l'homme. La disparition du staphylocoque inoculé en même temps que le bacille pouvait faire supposer que le coccus agit bien plus par sa toxine que par lui-même. En effet, l'association d'une culture filtrée du staphylocoque à la culture vivante du bacille détermine à coup sûr la gangrène gazeuse. L'effet de la toxine staphylococcique est encore plus frappant si on l'inocule en même temps qu'un bacille affaibli, incapable de donner par lui-même, chez le chien, la moindre lésion. Ainsi le même chien reçoit sous la peau, en un point, un c. c. de culture du bacille, sur un autre point un c. c. d'une culture filtrée de staphylocoque et enfin, en un troisième point, un c. c. du mélange des deux.

Dans les deux premiers points, on note à peine une très légère induration, tandis qu'au troisième foyer d'inoculation se produit un abcès avec gangrène gazeuse¹.

Étant donnée l'action que le staphylocoque doré exerce vis-à-vis de ce bacille au sein des tissus, il y avait lieu de rechercher comment les deux microbes se comportent lorsqu'ils sont mis en présence dans les milieux de culture.

ensemencés simultanément dans un tube de bouillon, les deux microbes se développent également bien.

Si dans une boîte de Pétri préparée avec de la gélose, on ensemence : 1^o du staphylocoque doré en strie suivant un des diamètres de la boîte ; 2^o du bacille suivant un diamètre perpendiculaire au précédent, la culture du staphylocoque se développe d'une façon uniforme, tandis que la culture du bacille, bien développée sur les bords de la plaque, est chétive vers le point de croisement avec le staphylocoque, et s'arrête même entièrement à son voisinage immédiat.

Le bacille ne se développe pas dans une gélatine où a vécu le staphylocoque.

Un tube contenant 10 c. c. d'une culture de staphylocoque vieille de 4 jours et filtrée reçoit 3 c. c. de bouillon peptonisé ;

1. Les résultats ont été les mêmes chez onze chiens inoculés de cette façon.

un autre tube contenant 10 c. c. d'eau stérile reçoit 3 c. c. de bouillon. Tous deux sont ensuiteensemencés avec le bacille. Le premier tube reste stérile, tandis que le second donne rapidement naissance à une végétation abondante. La toxine staphylococcique gène donc la culture du bacille.

Cette expérience réussit d'autant mieux que la culture de staphylocoque est plus âgée.

De ces expériences, et du résultat des inoculations rapportées plus haut, il ressort donc ce fait, en apparence paradoxal, que le staphylocoque gène, par ses produits solubles, la culture du bacille, tandis que chez l'animal il aide à la production de lésions spéciales (emphysème septique chez le chien).

D'autres conditions que l'adjonction de toxine staphylococcique peuvent aussi favoriser l'action de ce microbe chez les animaux. Le traumatisme s'exerçant dans un point où l'on injecte ensuite une culture non virulente, favorise le développement d'un abcès. L'injection de substances caustiques (solution de potasse, d'ammoniaque, essence de térébenthine) agit de même.

Inoculation intra-veineuse chez le chien. — L'inoculation d'une culture virulente dans les veines du chien donne lieu à une réaction fébrile, avec perte de l'appétit et vomissements. Le signe le plus constant est une diarrhée abondante qui dure plus ou moins longtemps suivant la dose injectée.

Aucun chien n'est mort à la suite de ces inoculations. Tous se sont rétablis en 8 jours au maximum.

Inoculation de cultures filtrées. — Les cultures en bouillon, primitivement alcalines, deviennent acides au 3^e et 4^e jour, puis sont à nouveau de plus en plus alcalines, à partir du 8^e jour.

Les cultures filtrées à ce moment contiennent une substance qui provoque chez les animaux les mêmes symptômes que l'inoculation des cultures vivantes, mais atténués. Les animaux ne réagissent que sous l'influence de doses massives. Le symptôme dominant est, chez toutes les espèces animales, la diarrhée.

Des faits cliniques analogues à celui qui fait l'objet de cette note ont été observés par Margarucci et par Chiarri¹. Ces auteurs y ont rencontré un bacille fort semblable sinon identique au précédent. Ils ont cru devoir le rapprocher du *bactérium coli*.

1. CHIARRI, Contribution bactériologique à l'étude de l'emphysème septique provoqué par le *bactérium coli*. (*Semaine médicale de Prague*, 1893, n° 4.)

Par ses caractères et son action sur les animaux, ce microbe semble plutôt devoir être rapporté au bacille décrit par San Felice sous le nom de *Bacillus pseudo-aëdematis maligni*. Peut-être ce dernier n'est-il qu'un des innombrables paracolibacilles récemment décrits. Pourtant le pouvoir de donner naissance à la gangrène gazeuse et de produire des gaz dans les cultures paraît être un caractère essentiel et permanent de ce bacille.

Après une longue série de cultures se succédant pendant six mois, ce bacille n'a cessé de produire des gaz en abondance dans les cultures, et de provoquer la gangrène gazeuse chez le chien lorsqu'on l'injectait associé à des cultures filtrées de staphylocoque ou à des substances caustiques.

Le bactérium coli provenant de l'intestin de l'homme et rendu très virulent par une série de passages chez des animaux, puis associé à ces mêmes substances, n'a jamais produit de gangrène gazeuse.

Dans le cas du malade dont l'observation a été rapportée, des fractures multiples et une oblitération des vaisseaux avaient préparé le terrain pour l'action des microorganismes.

Les mêmes conditions, fractures et oblitérations vasculaires ne suffisent pas pour donner au bactérium coli la propriété de produire la gangrène gazeuse.

San Félice a trouvé très fréquemment le bacillus pseudo-aëdematis maligni dans les complications présentées par des lapins auxquels il avait fait des fractures exposées. La fréquence avec laquelle se rencontre ce bacille varie assurément suivant les contrées, car à Constantine nous ne l'avons dans aucun cas observé sur 11 lapins atteints de fracture exposée.

CONCLUSION

1^o Il existe une gangrène gazeuse à marche subaiguë, différente par sa cause de la gangrène gazeuse de Maisonneuve.

2^o Cette gangrène gazeuse subaiguë peut se produire chez l'homme par auto-infection (en l'absence de toute plaie cutanée).

3^o Elle est provoquée par un microbe très voisin du bactérium coli, et qui paraît être celui que San Félice a décrit sous le nom de *bacillus pseudo-aëdematis maligni*.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie E. Charaire.